

LES INTOXICATIONS

PAR LES

PRODUITS BENZÉNIQUES

Benzène, Benzols et Benzines

(Travail de la Clinique médicale de M. le Professeur Etienne)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 juillet 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DUMAS (Guy)

Interne des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

né le 26 janvier 1908, à Faverney (Haute-Saône)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ETIENNE, Professeur	Président.
		CAUSSADE, Professeur . . .	Juges.
		ABEL, Agrégé	
		DROUET, Agrégé	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

28, rue de Solignac

1934

LES INTOXICATIONS

PAR LES

PRODUITS BENZÉNIQUES

Benzène, Benzols et Benzines

(Travail de la Clinique médicale de M. le Professeur Etienne)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 juillet 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DUMAS (Guy)

Interne des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

né le 26 janvier 1908, à Faverney (Haute-Saône)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ETIENNE, Professeur	Président.
		CAUSSADE, Professeur . . .	Juges.
		ABEL, Agrégé	
		DROUET, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

28, rue de Solignac

1934

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$

WEISS, O $\star$, I $\odot$; BOUIN, O $\star$, I $\odot$

ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$; MACÉ, $\star$, I $\odot$; P. PARISOT, O $\star$, I $\odot$

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. ÉTIENNE, O $\star$, I $\odot$.
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I $\odot$.
Clinique des maladies syphilit. et cutanées..	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. LAMBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouchements....	M. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. COLLIN, $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale	M. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\odot$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, A $\odot$, $\odot$.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$.
Histoire naturelle et parasitologie.....	M. G. THIRY, $\star$, I $\odot$ Pr. sans chaire.

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. J. SIMONIN, I $\odot$, agrégé.
Pathologie générale.....	M. J. SIMONIN, I $\odot$, agrégé.
Clinique gynécologique.....	M. A. BINET, $\star$, I $\odot$, agrégé libre.
Pathologie externe.....	M. GUILLEMIN, A $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$, professeur
Propédeutique dermatologique.....	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$. Pr. s. chaire.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$, agr. libre.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I $\odot$. Pr. sans chaire.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A $\odot$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A $\odot$, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, A $\odot$, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMÉL, $\star$, docteur.
Education physique (1).....	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Physiologie du travail.....	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Clinique neurologique (1).....	M. MICHON, docteur,
Propédeutique O.-R.-L. (1).....	M. AUBRIOT, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. LAMY, $\star$, I $\odot$.	MM. DROUET, A $\odot$.	MM. CHALNOT.
MUTEL, $\star$, I $\odot$.	SIMONIN, A $\odot$.	WOLFF.
VERMELIN, $\star$, A $\odot$	MERKLEN, A $\odot$.	POURSINES.
GUILLEMIN, A $\odot$.	FLORENTIN.	MELNOTTE, O $\star$.
ABEL, $\star$, A $\odot$.	BODART.	

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. REMY, I $\odot$; BUSQUET, I $\odot$; JOB, $\star$, I $\odot$.
M. FAIRISSE, I $\odot$; BINET, $\star$, I $\odot$; BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$; WATRIN, $\star$, I $\odot$

M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A la Mémoire de mon Père

LE DOCTEUR ROGER DUMAS

Mort dans l'accomplissement de son devoir médical

A la Mémoire de ma Grand'Mère

A la Mémoire de mon Grand-Père

Je n'oublierai jamais tout ce que je lui
dois.

A ma Mère

En témoignage de piété filiale.

A ma Fiancée

A mon Beau-Père

A mon Frère

Aux Miens et à mes Amis

A mon Maître et Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR G. ETIENNE

Professeur de Clinique médicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a largement fait profiter de sa vaste érudition et chez qui nous avons toujours trouvé l'accueil le plus aimable tant au cours de notre externat que pendant notre internat.

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR L. CAUSSADE

Professeur de Clinique médicale infantile
Chevalier de la Légion d'honneur

A qui nous devons le meilleur de nos connaissances de pédiatrie. Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoignée et de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chargé du cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

Dont nous avons suivi avec intérêt l'enseignement à la Faculté. Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-L. DROUET

Chargé de la Clinique médicale propédeutique

Dont nous avons eu le plaisir d'être le premier interne. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.

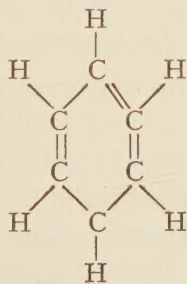
A mes Maîtres à la Faculté et dans les Hôpitaux

APERÇU CHIMIQUE

BENZÈNE, BENZOL ET BENZINE

Avant d'aborder l'étude de l'intoxication benzénique, il importe d'être fixé sur la nature exacte de la substance responsable de cette intoxication. Or, une confusion regrettable s'est depuis longtemps établie entre les termes de benzène, benzine et benzol qui, cependant, désignent des substances très différentes de composition et d'origine.

Le terme de *benzène* désigne, d'après la nomenclature internationale de 1892, un carbure cyclique bien défini, le plus simple de tous les carbures de la série aromatique, de formule C^6H^6 , et de formule développée :



Ce corps fut découvert dès 1825 par FARADAY dans les produits de distillation de l'huile de bois,

MITSCHERLICH l'obtint, en 1833, par distillation du benzoate de calcium avec un excès de chaux. BERTHELOT en réalisa ensuite la synthèse en chauffant de l'acétylène dans une cloche courbe. On l'obtient aujourd'hui, dans les usines à gaz, par distillation du goudron de houille, où sa présence fut signalée dès 1842 par LEICHT, puis, en 1847, par MANSFIELD qui donna un moyen pratique de l'extraire.

Il se trouve dans les produits les plus volatils que l'on recueille au-dessous de 150° C. et que l'on soumet à une distillation fractionnée. La purification est achevée en faisant cristalliser plusieurs fois le benzène par refroidissement et en séparant les cristaux de la partie liquide restante.

Le benzène ainsi obtenu est un liquide incolore, d'odeur forte et aromatique, de densité 0,899 à 0° , se solidifiant en octaèdres orthorhombiques. Il fond à $5^{\circ}43$ et bout à 80° . Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone. Il dissout l'iode, le soufre, le phosphore, le camphre, la cire, les corps gras et le caoutchouc. Il brûle au contact de l'air avec des vapeurs fuligineuses.

Disons tout de suite que c'est ce benzène pur, et non du benzol, comme on a l'habitude de le formuler, qui est employé pour le traitement des leucémies. Par contre, dans l'industrie, le benzène est rarement utilisé à l'état pur. Il entre dans la composition de mélanges plus ou moins complexes et plus ou moins purifiés de carbures, désignés couramment sous les appellations commerciales de benzol ou de benzine,

selon qu'ils sont obtenus par distillation de la houille ou de certains pétroles.

Le *benzol*, ou, plus exactement, les benzols, sont des produits mal définis provenant de la houille dont on les extrait soit par distillation des goudrons (huiles légères, recueillies au-dessous de 200° ou 150°), soit par débenzolage des gaz.

Au point de vue chimique, les benzols sont des mélanges d'hydrocarbures benzéniques (benzène C^6H^6 ; méthylbenzène ou toluène C^6H^5 (CH^3); diméthylbenzène ou xylène C^6H^4 (CH^3)²; triméthylbenzène, etc.), et, en moins grande quantité, d'autres composés de la série aromatique (naphtaline, phénols, crésols, pyrrol, aniline). Ils contiennent également du sulfure de carbone (0,2 à 1 %) et du thiophène (0,1 à 0,2 %).

Suivant leur point de distillation, on distingue des benzols légers et des benzols lourds. D'autre part, le benzol brut peut être rectifié par une nouvelle distillation qui le débarrasse en particulier de sa naphtaline; il peut être rectifié et lavé, ce qui le débarrasse de ses phénols. Ainsi partiellement purifié, c'est le produit couramment utilisé par les teinturiers-dégraisseurs: il renferme encore presque constamment du thiophène. D'ailleurs, dans le commerce, le benzol est dit à 50 ou à 90 %, suivant qu'il contient 50 ou 90 % de produits distillant jusqu'à 100°, et c'est du benzol à 90° que l'on retire la « benzine pure cristallisable » du Codex.

Cependant, ce terme de *benzine*, jadis employé comme synonyme de benzène, est surtout employé

aujourd'hui pour désigner un produit provenant de la distillation des pétroles, entre 45 et 150°. C'est un liquide incolore, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, émettant des vapeurs d'odeur caractéristique, trois fois plus lourdes que l'air. Sa densité est, à 15°, inférieure à 0,850.

Sa composition est encore plus complexe et plus variable que celle du benzol de la houille. Le pétrole est en effet de composition différente suivant le lieu où on l'extrait : tandis que les pétroles d'Amérique sont constitués surtout par des carbures saturés (de CH^4 à $\text{Cl}^6 \text{H}^{32}$), ceux de Russie sont formés principalement de parafènes, dérivés cycliques polymères du méthylène et ceux de Galicie et de Roumanie sont des mélanges de carbures saturés, de parafène et de carbures benzéniques.

Enfin, suivant le point de distillation, on distingue des benzines légères entre 45° et 110°, des benzines moyennes entre 80° et 120°, des benzines lourdes entre 120° et 150°. Ce sont les produits connus respectivement sous les noms d'éther de pétrole, essence de pétrole ou gazoline; ligroïne et naphte. Le benzène C^6H^6 n'y entre donc souvent que pour une part infime. Cependant, HEIM et AGASSE-LAFOND ont proposé avec raison de leur réserver le terme de « benzine », ainsi qu'il est fait dans les pays de langue allemande et en Russie, où le mot « benzin » désigne toujours le produit dérivé du pétrole, plutôt que de l'employer comme synonyme de benzène, ce qui amène des confusions et ne fait que rendre plus complexe l'étude des cas d'intoxica-

tion, pour ne parler que du point de vue qui nous intéresse spécialement.

Jusqu'à ces dernières années cependant on ne tint guère compte de ces différences fondamentales qui séparent benzène, benzol de houille et benzine de pétrole, et il est le plus souvent impossible, en étudiant les observations publiées, de savoir si l'on a affaire à une intoxication par l'une ou l'autre de ces substances. Bien plus, malgré qu'on puisse, *a priori*, les soupçonner de ne pas provoquer les mêmes symptômes d'intoxication, les auteurs s'accordaient en général pour juger cette distinction superflue.

DELARUE écrit encore dans sa thèse, en 1920, que « sur le terrain clinique cette distinction est inutile », et, à l'appui de cette opinion, il apporte le résultat de ses enquêtes personnelles « dans plusieurs établissements de la banlieue parisienne où, suivant les disponibilités de l'heure et les caprices des cours, on emploie tour à tour le benzol et la benzine sans que les ouvriers s'aperçoivent même du changement, tant les malaises habituels qu'ils ressentent restent les mêmes ».

Le même avis est exprimé en 1922 par CHAMBOVET qui affirme que « ces produits industriels, malgré leur grande diversité, et de composition et d'origine, semblent avoir sur l'organisme des effets identiques. Qu'il s'agisse de benzine de pétrole ou de benzol de houille, les troubles cardinaux déterminés (ivresse, anémie, etc.), se retrouvent dans les deux cas » :

BALTHAZARD enfin, dans le *Nouveau Traité de Médecine*, écrit que « benzine et benzol, malgré les impuretés qu'ils renferment semblent avoir la même action sur l'organisme ».

Cependant, ce ne sont certainement pas là des arguments suffisants pour ne pas s'inquiéter, dans chaque cas d'intoxication professionnelle, de chercher à savoir quel est le produit à incriminer. L'opinion de M. DUVOIR, exprimée également par MM. BORDAS, KOHN-ABREST et CHASSEVANT semble raisonnable, qui demande que, dans chaque cas d'intoxication, une analyse du produit nocif soit effectuée.

Et, en effet, « cette distinction entre les produits benzéniques tels que le benzol de la houille et les produits non benzéniques ou peu benzéniques, paraît importante au point de vue toxicologique. S'il n'est pas douteux, en effet, que ces deux ordres de produits soient incontestablement nocifs pour l'organisme, il semble également établi que les essences de pétrole soient moins dangereuses que les benzols, ce que KOHN-ABREST exprime en disant que la toxicité des essences de pétrole est, par rapport à celle du benzol, comme 1 est à 10 » (DUVOIR).

Il semble, à l'heure actuelle, que cette opinion soit admise et que l'on tende à distinguer, à côté d'un benzénisme « qui ne peut être qu'accidentel ou expérimental », un benzolisme professionnel causé par le produit impur résultant de la distillation de la houille et un benzinisme professionnel dû aux carbures dérivés du pétrole, que l'on pourrait plus jus-

tement appeler « pétrolisme », suivant l'expression de DUVOIR.

Du reste, les auteurs mêmes qui jugeaient inutile cette distinction entre l'intoxication par le benzol et celle par la benzine, faisaient cependant certaines réserves: c'est ainsi que CHAMBOVET pensait que « les divergences d'opinion touchant les effets nocifs de ces différentes substances relèvent certainement pour une grande part de la nature et de la quantité des impuretés que contiennent benzine et benzol, qui viennent ajouter leur action toxique et modifier le tableau du benzénisme pur ». Il considérerait d'autre part que la similitude d'action de ces produits devait être attribuée à la présence du noyau benzénique C^6H^6 en plus ou moins grande quantité.

KOHN-ABREST exprime une opinion légèrement différente en ce sens que lui ne considère comme toxicité de la benzine que celle du composé C^6H^6 pur, sans s'occuper de l'influence des impuretés habituelles des benzols. D'après lui, quand il s'agit d'atmosphères faiblement chargées en benzine, l'influence des impuretés des benzines n'apparaît que comme un facteur de second ordre.

Au contraire, PABST et NEUMANN pensent que la benzine elle-même est fort peu toxique. La question n'est donc pas absolument tranchée. Et pour cette raison précisément, à côté de l'expérimentation, chez l'homme, la clinique doit s'efforcer d'établir, dans chaque observation, la nature exacte de l'agent toxique, afin de bien mettre en relief les points communs et les divergences de chaque sorte d'intoxication.

Les observations que nous apportons plus loin mettent précisément bien en évidence l'importance de cette définition de l'agent nocif. C'est en effet à la suite de l'emploi d'un benzol, constitué par du benzène presque pur, qu'apparurent soudain dans une fabrique de chaussures de Lorraine, toute une série de cas d'intoxication benzénique de gravité variable, dont plusieurs furent mortels, alors qu'au-paravant aucun cas analogue n'avait été observé dans cette usine.

Nos observations ayant ainsi la valeur d'une expérience de laboratoire, nous permettent d'affirmer que la désignation exacte des divers produits connus souvent indifféremment sous les noms de benzol ou de benzine, est absolument nécessaire. Aussi, sommes-nous d'accord avec GALIACY pour écrire que « benzène et benzol doivent être employés pour désigner les produits, soit pur (benzène), soit impur (benzol), dérivés des goudrons de houille, benzine étant réservée pour désigner les produits dérivés du pétrole et certains dérivés de la houille de densité inférieure à 0,860 ».

UNE « ÉPIDÉMIE » D'INTOXICATIONS BENZOLIQUES

Le 10 mars 1933 mourait à la clinique médicale de M. le Professeur ETIENNE, dont nous avons alors l'honneur d'être l'interne, une jeune ouvrière de 18 ans, emportée en quelques jours par un syndrome d'anémie hémorragique grave qui avait été étiquetée « purpura fulminans » et attribué à une infection de nature indéterminée, vraisemblablement méningococcique ou streptococcique. Cependant l'hémoculture était restée négative (Obs. 1).

La véritable cause de ce purpura resta insoupçonnée, lorsque le 26 avril une autre malade, jeune fille de 19 ans, employée dans la même usine et présentant également un syndrome d'anémie hémorragique grave (Obs. 2), fut envoyée à la clinique par son médecin qui signalait cette fois qu'il soupçonnait chez elle une intoxication par les vapeurs de benzol.

Dans cette usine en effet, une fabrique de chaussures de la région récemment ouverte, une maladie d'allure épidémique caractérisée précisément par une anémie hémorragique analogue à celle de notre malade était apparue, frappant uniquement les employés de l'atelier de « caoutchoutage ».

Un certain nombre d'ouvriers et d'ouvrières de cet atelier avaient présenté les mêmes symptômes, atteints chacun à des degrés divers, les uns se plaignant seulement de céphalées et d'inappétence, tandis que d'autres présentaient des hémorragies des plus importantes. Depuis le mois de mars plusieurs cas mortels étaient déjà survenus.

Cependant le caractère collectif ou, si l'on veut, l'apparence épidémique de la maladie n'était pas apparue immédiatement; et ceci tenait aux conditions spéciales dans lesquelles était placée cette usine. Située en effet en pleine campagne, ses ouvriers et ouvrières habitaient dans les villages dispersés aux environs et se rendaient chaque jour à l'usine en bicyclette, en autocar, etc. D'autre part, plusieurs grands centres hospitaliers étaient également proches: aussi, les malades, soignés dans des villages différents par des médecins différents avaient-ils été envoyés les uns à Nancy, les autres à Metz ou à Strasbourg, sans que, dans aucun cas, puisse être signalé aux médecins traitants des hôpitaux le caractère d'épidémie d'atelier de la maladie.

Néanmoins, dans l'atelier, les ouvriers avaient fini par s'inquiéter de cette affection qui frappait nombre d'entre eux et qui déjà en avait fait mourir plusieurs. A juste titre, ils soupçonnaient une intoxication professionnelle qu'ils attribuaient aux vapeurs de benzol dégagées par la colle qu'ils employaient.

C'est ainsi que le 24 avril l'Inspection Départementale d'Hygiène avait été avisée par un parent

d'une des victimes et qu'une enquête avait été ouverte par M. le D^r BOULANGIER.

Cette enquête montra que, en effet, une quinzaine d'ouvriers et d'ouvrières de l'atelier de caoutchoutage en question avaient été ou étaient malades. Quatre ouvrières étaient mortes (l'une d'elle est celle de notre observation 1).

L'atelier comprenait quatre chaînes circulaires à chacune desquelles étaient employés vingt à vingt-cinq ouvriers ou ouvrières. Le travail consistait à coller une semelle de caoutchouc sur une chaussure de toile et à appliquer ensuite autour du point de réunion de la chaussure et de la semelle une pellicule destinée à cimenter le tour.

Cet atelier, de 42 mètres de long sur 30 mètres de large et 4 m. 50 de hauteur, soit 3.780 m³, était très bien aéré; son toit métallique était muni d'un système de jet d'eau pour éviter l'échauffement.

Quatre grands ventilateurs, dont l'un placé très près du plafond et les trois autres à une hauteur de 2 m. 50 renouvelaient l'air de l'atelier.

A mi-hauteur des deux longs côtés de cet atelier se trouvaient deux bacs en tôle: l'un contenait le « ciment », l'autre l'essence dans laquelle ce ciment était dissous. Chaque ouvrière colleuse venait de temps en temps, avec sa cuvette, auprès de ces deux bacs pour renouveler sa provision de liquide, et remportait cette cuvette à côté de sa place individuelle. L'ouvrière puisait dans cette cuvette avec un chiffon qu'elle tenait dans ses doigts, c'est-à-

dire, en pratique, qu'elle trempait ses doigts dans la cuvette à chaque instant et facilitait par ce geste le dégagement des vapeurs de ce liquide déjà très volatil.

L'un des bacs contenait le « ciment », produit composé de caoutchouc brut, carbonate de chaux, oxyde de zinc, très légère quantité de soufre, oxyde blanc de titane et deux produits accélérateurs dont l'un est appelé mercapto-benzodiazol et l'autre diphenyl-guanidine. Aucun des ouvriers qui effectuaient le mélange de ces produits ne présentaient de signes d'intoxication.

L'autre bac dans lequel l'ouvrière dissolvait ce « ciment » pour constituer la colle de caoutchouc, contenait une essence vendue sous le nom de « benzine cristallisable », produit très volatil dont plusieurs échantillons furent prélevés.

D'après les calculs de M. le D^r BOULANGIER, 100 litres environ de cette essence s'évaporaient dans l'atelier pendant une journée de travail, correspondant aux 140 kilos de colle qui y étaient utilisés.

L'emploi de cette « benzine cristallisable » datait de fin novembre, trois mois donc avant l'apparition de premiers accidents. A partir du 1^{er} mai, à la demande de M. l'Inspecteur d'Hygiène, lui fut substituée une essence de pétrole ordinaire et dès lors on ne vit plus apparaître de nouveaux cas, ou, tout au moins, ceux qui apparurent étaient encore dus au produit précédemment employé dont, comme nous le verrons, l'action toxique ne se manifeste souvent qu'après une longue période d'incubation.

Nous allons maintenant présenter les observations des malades dont nous avons parlé et de celles que nous avons eu l'occasion d'observer ensuite, après que l'alarme fut donnée dans l'usine.

OBSERVATION I

Mlle G..., 18 ans, ouvrière dans une fabrique de chaussures, entre au service de médecine de M. le professeur Etienne, le 8 mars 1933, pour un syndrome de purpura hémorragique aigu.

Née de parents bien portants, elle fait partie d'une famille de neuf enfants (sept frères et sœurs en bonne santé, une sœur morte jeune).

Bien que d'apparence plutôt chétive, elle ne présente rien d'intéressant dans ses antécédents pathologiques, en particulier aucune tendance spéciale aux hémorragies.

Elle nous apprend que le début de sa maladie remonte à huit jours environ: elle s'est tout d'abord sentie fatiguée; puis une céphalée persistante est apparue; son appétit a diminué et un état syncopal s'est installé, l'obligeant à interrompre son travail et à garder le lit.

Quelques jours après l'apparition de ces malaises, sont survenues des épistaxis continues ou presque, avec seulement de courtes rémissions, qui ont considérablement affaibli la malade. A ces épistaxis se sont ajoutées ensuite des hémorragies des lèvres et des gencives..

Le 5 est survenue une hématomèse, en même temps que l'on constatait sur les téguments une éruption de taches purpuriques abondantes.

Le 8 au soir, à l'entrée, nous trouvons une jeune fille extrêmement pâle, dans un état d'asthénie profonde, répondant avec peine aux questions qui lui sont posées. L'état général est très mauvais: la malade vient de présenter une nouvelle hématomèse assez abondante. Les épistaxis conti-

nuent. Les muqueuses des lèvres et des gencives présentent un aspect fongueux, sanguinolant.

La pâleur des téguments et des muqueuses donne l'impression d'une anémie profonde.

Sur toute la surface du corps et plus particulièrement sur les membres, on note la présence de nombreuses taches purpuriques violacées, les unes de la grosseur d'une tête d'épingle, les autres d'une lentille. Outre ces pétéchies, de vastes placards ecchymotiques circulaires marquent, sur les cuisses, l'emplacement des jarretières.

Au point de vue fonctionnel, la malade accuse seulement une grande faiblesse et une légère céphalée.

La température est de 37°6.

Le pouls est petit et rapide. On compte cent pulsations à la minute. La tension artérielle est de 12 max., 4 min., au Vaquez. Les bruits du cœur ne présentent aucune anomalie, en particulier pas de souffles.

Les poumons ne montrent rien de spécial à l'auscultation et à la percussion.

La rate n'est ni palpable ni percutable. Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

L'abdomen n'est pas douloureux à la palpation. Il n'y a pas de sang dans les selles à l'examen macroscopique.

L'appareil génital n'est le siège d'aucun trouble. On ne note pas de métrorragies. Les règles, qui sont régulières depuis l'âge de quatorze ans, durent habituellement trois jours et sont normalement abondantes. Les dernières sont survenues quinze jours avant le début de la maladie actuelle.

Le lendemain, l'état de la malade s'aggrave rapidement. Malgré les injections d'anthème et de sérum glocusé, le syndrome hémorragiparre s'est peu amélioré. Les orifices nari-naires continuent à être le siège d'un suintement hémorragique continu. A la suite des injections sous-cutanées, persiste au point de la piqûre un saignottement qui dure plus de deux heures. L'application d'un lacet fait rapidement apparaître un piqueté hémorragique au-dessous de la striction.

La température monte à 38° le 9 au soir. L'état de la malade est tellement précaire qu'on n'ose pas pratiquer de transfusion, craignant de la choquer et d'être plus nuisible qu'utile.

Le 10 au matin, la température s'élève à 38°3, en même temps qu'apparaît un état de stupeur de plus en plus marqué qui aboutit insensiblement à la mort le soir même.

La nature exacte du travail n'ayant pas été précisée, en raison de la température, la possibilité d'une intoxication n'avait pas été retenue et le diagnostic porté avait été celui de « purpura fulminans », dont on avait attribué l'origine à une infection de nature indéterminée, peut-être méningococcique ou streptococcique.

Cependant, une hémoculture, faite le 10, resta absolument stérile.

L'examen hématologique n'avait malheureusement pas encore été pratiqué le 10, quand la malade mourut.

OBSERVATION II

Mlle M... Ida, seize ans et demi, ouvrière dans la même manufacture de chaussures que la précédente, est envoyée au service de M. le professeur Etienne par son médecin, le 10 mai 1933.

Son père est mort de pneumonie à 50 ans. Sa mère est bien portante. Un frère est mort à deux ans; un autre est bien portant. Une sœur travaille dans le même atelier (Obs. VIII).

Rien de spécial à signaler dans ses antécédents (rougeole, coqueluche), sinon une tendance assez marquée aux ecchymoses et aux petites hémorragies traumatiques.

Travaillant depuis le mois de décembre dans la manufacture de chaussures en question, elle a remarqué que depuis le mois de février une forte odeur de benzine régnait dans l'atelier.

Il faut noter que la malade est employée comme piqueuse, sa machine étant située à un mètre environ de la chaîne:

elle n'a donc pas l'occasion, comme les autres ouvrières, de tremper ses mains dans la colle et respire seulement les vapeurs de l'atmosphère de l'atelier.

Le 25 avril, en se déshabillant, elle constate la présence de petites taches violettes au niveau du sein droit et de la racine du bras droit. Elle va immédiatement consulter son médecin : depuis le mois de février, en effet, quatre ouvrières de son atelier ont succombé à une maladie caractérisée par une grande anémie et débutant précisément par des taches sur le corps. Le caractère professionnel de cette affection a été vite soupçonné dans l'atelier, et c'est dans le but d'en déceler les premiers symptômes que cette jeune fille inspectait soigneusement ses téguments chaque soir en se couchant, afin de pouvoir quitter, pensait-elle, son travail à temps.

Le docteur D..., qui la vit pour la première fois le 26 avril, constata, en effet, la présence sur les seins, dans le dos et sur les cuisses, de quelques petites taches purpuriques pétéchiales ; sur les mollets et les bras, il vit aussi de grosses taches ecchymotiques de la grandeur d'une pièce de un franc.

La malade fut alors hospitalisée à Dieuze et mise en observation. A ce moment l'état général était bon, malgré la pâleur des téguments et des muqueuses.

Le 27 avril, dans le but de combattre l'intoxication soupçonnée, une saignée de 400 grammes fut pratiquée. Le sang paraissait plus rouge et plus fluide que le sang veineux normal. Sa coagulation ne fut complète qu'après quinze minutes. D'autre part, on fut obligé de placer une agrafe sur le point de la ponction, pour arrêter l'hémorragie qui restait violente.

Les trois jours suivants, la malade avait reçu du sérum glucosé, 500 grammes par jour, et de l'hémostyl. Elle n'avait absorbé que du lait.

A partir du 30 avril, elle présente de violentes métrorragies qui continuent les jours suivants et que rien n'arrête. C'est l'époque de ses règles, mais celles-ci, depuis l'âge de treize ans, avaient toujours été régulières.

Le 8 mai apparaît une épistaxis assez violente qui dure

une heure environ. Dans la même journée la malade rejette du sang par la bouche.

Alors qu'elle était restée jusque-là complètement apyrétique, elle commence, à partir de cette date, à faire de la fièvre. La température monte d'abord à 39°, puis oscille, les jours suivants, entre 37°5 et 40°, sans revenir à la normale.

Malgré le traitement: chlorure de calcium, hémostyl, anthème, ergotine, injections vaginales chaudes, l'écoulement vaginal persiste encore dix jours après, alors que les règles ne dureraient habituellement pas plus de trois jours.

Le 10 mai, quand la malade arrive au service de M. le professeur Etienne, nous nous trouvons en présence d'une jeune fille bien constituée, paraissant très fatiguée, mais répondant néanmoins volontiers à notre interrogatoire.

Le fait le plus frappant, à première vue, est la pâleur extrême des téguments et des muqueuses. Les muqueuses des lèvres et les conjonctives sont complètement décolorées.

Sur les téguments qui présentent une teinte jaunâtre cadavérique, on ne trouve pas de taches purpuriques, mais seulement quelques ecchymoses pâles aux points où l'on a pratiqué des injections sous-cutanées.

La malade se plaint d'être très asthénisée. Elle a présenté, au cours des jours précédents, quelques céphalées peu intenses.

Sur la muqueuse buccale, très décolorée également, on ne note aucune tache purpurique, ni aucune ulcération. Il n'y a pas d'hémorragies gingivales.

Le pouls est rapide, cent pulsations par minute, assez bien frappé. Le cœur ne présente pas de bruits anormaux. La tension artérielle est, au Vaquez, de 9 max., 5 min.

Le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume.

Rien à signaler à l'auscultation des poumons.

Pas de troubles du système nerveux, en particulier réflexes absolument normaux.

Un écoulement sanguin vaginal persiste, avec élimination de caillots. L'examen gynécologique (docteur J. Louyot) ne

décèle aucune lésion locale susceptible de déterminer les métrorragies. L'hymen est intact.

L'examen du sang, pratiqué le 10 mai, donne les résultats suivants :

1° Numération globulaire :

Globules rouges	1.110.000
Globules blancs	1.250

2° Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	46 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Mononucléaires lymphocytes	51 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	»
Mononucléaires moyens granuleux	»
Mononucléaires grands	1 %

3° Hémoglobine : 50 % à l'échelle de Tallqwist.

La résistance globulaire des globules déplasmatisés était telle que l'hémolyse débutait à 4,5 ‰ et était totale à 3 ‰.

Le 10 mai, on pratique une transfusion sanguine de 350 cc. En même temps on fait des injections de coagulène et d'hémosta.

Mais aucune amélioration ne suit : la température, qui était descendue à 37°6, remonte à 39°.

Le 13 mai, la malade est très asthénique, somnolente. Elle présente des frissons.

Le 14 mai, on tente une nouvelle transfusion, mais le mauvais état des veines de la malade oblige à y renoncer. Au niveau des cuisses, autour des points d'injections, on constate de vastes ecchymoses violacées.

Le 15 mai, la température, tombée à 38° le matin, remonte à 39° le soir. La malade présente une intolérance gastrique absolue, en particulier pour la poudre de muqueuse gastrique qu'on essaye de lui faire absorber depuis son arrivée à la clinique. Elle se plaint de douleurs abdominales et continue

à perdre quelques caillots au niveau du vagin. Constipation opiniâtre.

Le 16 mai, l'état général s'aggrave. La température est à 39°. Les téguments sont d'une pâleur jaunâtre extrême. On note un léger subictère des conjonctives. La rate semble légèrement augmentée de volume à la percussion. Léger ictère hémolytique probable. Les urines renferment quelques traces d'albumine.

Le 17 mai, la température s'élève à 40°. La malade, très agitée, tombe progressivement dans le coma. Elle meurt dans l'après-midi.

Une hémoculture, faite en période d'hyperthermie, est restée absolument stérile.

Autopsie. — I. *Aspect extérieur du cadavre.* — Femme bien constituée. Pannicule adipeux sous-cutané assez développé. Pâleur cireuse très accentuée des téguments. Muqueuses absolument décolorées. Rares lividités cadavériques dans les régions déclives. Quelques petites ecchymoses disséminées. Léger œdème malléolaire bilatéral.

II. *Ouverture du cadavre.* — La section du plastron thoracique est facile. Les côtes paraissent peu calcifiées. Pas d'adhérences des séreuses aux parois, notamment aucune adhérence pleurale. L'examen global des viscères, « in situ », ne révèle pas d'anomalie d'aucun d'entre eux.

III. *Examen macroscopique des viscères.* — 1° L'aorte et le système artériel en général ne présentent pas d'altérations. La veine cave renferme un sang relativement peu coloré; on note l'absence de tout coagulum fibrineux ou cruorique.

2° Les surrénales, volumineuses, ont une corticale non sclérosée, semblant légèrement augmentée de volume. La médullaire est déjà diffuse.

3° Les reins offrent le volume et la consistance habituels. Ils sont extrêmement pâles. La décortication est facile. Après celle-ci, la surface de l'organe apparaît très lisse, presque translucide, mais la réaction de l'iode ne révèle pas d'amylose.

Rien d'anormal à la section. Le reste de l'arbre urinaire n'offre pas d'anomalie.

4° Les poumons sont de volume et de consistance normaux. Les languettes pulmonaires présentent quelques zones blanchâtres emphysémateuses. La coloration est rose pâle, un peu plus foncée en arrière (hypostase cadavérique).

Sous les séreuses pleurales, on note un piqueté hémorragique léger et de nombreuses petites taches noirâtres, notamment sous la plèvre diaphragmatique, qui semblent être des dépôts anthracosiques. A la section, ces îlots ne pénètrent que très superficiellement dans le parenchyme pulmonaire. Pas d'autres altérations à la coupe totale des poumons. Les vaisseaux sont presque exsangues.

5° Le cœur a le volume et la consistance habituels. Quelques zones adipeuses sous-péricardiques. Pas de taches laiteuses. Même piqueté purpurique qu'au niveau des plèvres. Pas de lésions valvulaires. Le myocarde frappe simplement par sa pâleur.

6° L'œsophage et le tractus digestif ne sont pas altérés. L'estomac montre un piqueté hémorragique discret. L'intestin et le pancréas sont exsangues ; l'appendice est normal.

7° Le foie est assez volumineux. Sa surface présente des zones roses alternant avec des régions jaunâtres offrant tous les caractères du tissu adipeux. La vésicule biliaire laisse échapper un liquide moins coloré et plus fluide que la bile normale. A la section, le parenchyme hépatique est blanc jaunâtre, non granuleux. La réaction à l'iode est négative.

8° La rate est légèrement diminuée de volume. Sa capsule est lisse, non épaissie. A la section, le parenchyme est uniformément pâle : on ne distingue pas de grains moins colorés, caractérisant un organe en hyperplasie lymphoïde. Pas de tractus scléreux.

Les ganglions du hile du foie et du mésentère ne sont pas hypertrophiés. Au hile pulmonaire, anthracose légère. Dans les autres régions, ganglions normaux, roses blanchâtres à la coupe.

9° Utérus et ovaires normaux.

10° Thyroïde normale.

11° Un prélèvement effectué dans la région épiphysaire de l'humérus gauche montre une moelle à peine rosée, sur laquelle tranchent quelques îlots jaunâtres. Les côtes présentent une moelle plus pâle qu'à l'état normal.

12° Le cerveau est d'une intégrité anatomique totale. Les méninges sont normales, sans taches purpuriques. Léger piqueté hémorragique au niveau et au pourtour des noyaux gris centraux.

(L'autopsie a été pratiquée par M. le docteur Morin.)

IV. *Examen histopathologique des viscères.*

1° *Moelle osseuse.* — Les frottis de moelle fraîche et les coupes de la région épiphysaire de l'humérus sont constitués presque exclusivement par du tissu adipeux.

Sur les frottis, les éléments cellulaires sont, par ordre de fréquence :

des lymphocytes, normaux, aussi nombreux que dans la moelle normale adulte ;

quelques cellules primordiales basophiles analogues aux grands lymphocytes embryonnaires ;

quelques mononucléaires typiques ;

de rares cellules conjonctives aux points de contact des vésicules adipeuses ;

les hématies forment de petits amas libres ou, plus souvent, siègent au centre des capillaires jeunes ou adultes ;

tous les autres éléments de la moelle normale sont absents : myélocytes, polynucléaires, éosinophiles, etc., et notamment mégacaryocytes.

La moelle costale est presque totalement dépourvue d'éléments figurés, à l'exception des lymphocytes et des globules rouges.

2° *Rate.* — Elle donne faiblement la réaction du pigment ferrique. La pulpe ne montre aucune tendance à la régénération myéloïde. Elle est constituée par des cellules rondes

présentant peu de noyaux clairs. Quelques figures macrophagiques.

3° *Ganglions*. — A part quelques zones d'anthracose dans les ganglions du hile pulmonaire, ils ne présentent pas d'altérations pathologiques. Les centres clairs des follicules sont nettement marqués.

4° *Foie*. — Les cellules hépatiques n'ont que de rares granulations de pigment ferrique dans leur région centrale, à la périphérie du noyau. Par contre, les cellules de Kupfer contiennent ce pigment en quantité notable, ainsi qu'un certain nombre d'hématies plus ou moins altérées; d'autre part, de nombreuses cellules hépatiques ont subi la dégénérescence graisseuse, tant au pourtour des veines sus-hépatiques qu'au voisinage des espaces de Kiernan. Ceux-ci ne sont pas sclérosés, mais anormalement infiltrés de lymphocytes.

Quelques canalicules biliaires sont le siège d'une hyperplasie cellulaire localisée.

5° *Corps thyroïde*. — Tout à fait normal.

6° *Glandes surrénales*. — La médullaire est nécrobiosée. La corticale est un peu hyperplasiée, notamment dans la zone fasciculée.

7° *Reins*. — Pas de lésions des glomérules. Zones de tuméfaction trouble dans certains tubes contournés et dans la première partie de l'anse de Henle. Pas de sclérose. Vaisseaux normaux.

8° Plusieurs prélèvements effectués dans les languettes pulmonaires, à la base et en plein parenchyme ne montrent que des lésions banales: emphysème dans les languettes, congestion et rares zones d'œdème aux bases.

Les taches sous-pleurales sont bien constituées par de l'anthracose. Le pigment ne donne pas la réaction du fer par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique.

9° *Le tractus digestif*. — Il ne présente aucune altération, à l'exception de quelques pétéchies stomacales. Pas d'hyperplasie des follicules clos.

10° *Le myocarde.* — Il est ischémié, mais ses éléments nobles n'ont subi aucune transformation pathologique.

11° *Le cerveau.* — Ischémie des vaisseaux du cortex. Pas de zone de désintégration. Plexus choroïdes normaux.

V. *Conclusion.* — L'aspect du cadavre, l'examen macroscopique et histologique des viscères permettent de conclure à une anémie aiguë aplastique. Il est impossible, macroscopiquement et microscopiquement, de déceler la moindre tendance régénératrice dans les organes chargés de l'élaboration de l'hémato et de la leucopoïèse.

(Les coupes et l'examen histologique ont été pratiqués par Mlle le docteur Lacourt, préparateur d'anatomie pathologique.)

OBSERVATION III

Mlle R... Elisabeth, dix-neuf ans, contremaîtresse dans le même atelier, est envoyée au service de M. le professeur Etienne le 23 mai 1933.

Père et mère bien portants. Un frère et une sœur en bonne santé.

A l'âge de seize ans, cette jeune fille, un peu fatiguée, a dû faire un séjour dans un sanatorium. Depuis cette époque, elle s'est toujours bien portée..

Elle est employée comme contremaîtresse dans l'atelier en question depuis le mois de décembre. A ses dires, depuis le mois de mars, il se dégageait dans cet atelier une forte odeur de benzène.

Elle ressentait d'ailleurs quelques malaises caractérisés par des céphalées, des vertiges, parfois une véritable sensation d'ivresse: « Il me semblait être saouïe », dit-elle.

Elle a présenté de petites épistaxis et, depuis une huitaine de jours, elle a constaté sur son corps la présence de petites taches rouges. Elle dit avoir maigri de 5 kg. en trois mois.

Le 17 mai, elle a été consulter son médecin qui l'a envoyée au service.

C'est une jeune fille de petite taille, présentant néanmoins un assez bon état général. Son visage est relativement coloré ; ses muqueuses sont un peu pâles.

Elle présente sur le corps un certain nombre de pétéchies : quelques-uns aux bras, de la grosseur d'une tête d'épingle. A la jambe et à la cuisse gauche, deux taches jaunâtres sont le reliquat d'ecchymoses récentes.

Au niveau du poumon gauche, on constate une légère submatité du sommet, avec augmentation des vibrations vocales et respiration un peu rude et soufflante. Cependant la radioscopie montre des champs pulmonaires normaux.

Le cœur bat régulièrement, quatre-vingt-deux fois par minute. Ses bruits sont normaux. La tension artérielle, au Vaquez, est de 14 max., 8 min.

Le foie est normal, ne débordant pas les fausses côtes, légèrement douloureux à la manœuvre de Murphy. La rate n'est pas perceptible.

En ce qui concerne l'appareil génital, la malade, qui est réglée régulièrement depuis l'âge de seize ans, a vu ses règles devenir plus abondantes depuis deux mois. Au cours du mois d'avril, elle a été réglée deux fois.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

1° Numération globulaire :

Globules rouges	3.170.000
Globules blancs	4.300

2° Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	52 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	5 %
Mononucléaires lymphocytes	5 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	23 %
Mononucléaires moyens granuleux	9 %
Mononucléaires grands	6 %

Le temps de saignement est de une minute.

Le temps de coagulation est de dix minutes. Le caillot se rétracte seulement au bout de vingt heures.

L'application d'un garrot, pendant quelques minutes, au niveau du bras, fait apparaître, sur l'avant-bras, au-dessous de la striction, un piqueté hémorragique des plus nets.

L'examen du liquide gastrique, après tubage à l'histamine, montre, au bout d'une demi-heure, 2 gr. 55 d'acide libre et 0 gr. 15 d'acide combiné.

A partir du 24 mai, la malade absorbe chaque jour deux cuillerées à soupe d'extrait de muqueuse gastrique (Estomon) et reçoit une injection quotidienne d'hémosta.

Une numération globulaire, faite le 1^{er} juin, donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.080.000
Globules blancs	5.600
Hémoglobine	85 %

Le 28 mai, les éléments purpuriques du bras gauche ont disparu, ainsi que les ecchymoses de la jambe. Mais on constate deux nouveaux éléments purpuriques à la cuisse gauche et à la poitrine.

Au cours du mois de mai, la malade a été réglée à partir du 13 : les règles ont duré dix jours et ont été abondantes, avec des caillots.

Le 1^{er} juin apparaissent de nouvelles métrorragies, alors que les règles n'étaient attendues que pour le 13.

Le 7 juin, quelques nouvelles pétéchies apparaissent au niveau des jambes. Les métrorragies continuent depuis le 1^{er} juin, avec écoulement abondant et présence de caillots. On continue le même traitement auquel on adjoint des injections ferrugineuses.

Le 13 juin, la malade présente une légère épistaxis.

Le 16 juin, la numération globulaire donne les chiffres suivants :

Globules rouges	3.840.000
Globules blancs	2.750

La formule leucocytaire donne :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
Polynucléaires basophiles	3 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Mononucléaires lymphocytes	12 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	20 %
Mononucléaires moyens granuleux	1 %
Mononucléaires grands	3 %
Hémoglobine	80 %

Le 23 juin, l'état général est assez satisfaisant, malgré une grande pâleur, et la malade retourne chez elle où elle continue à absorber de l'extrait de muqueuse gastrique et du chlorure de calcium.

Le 28 juin et le 4 juillet, nouveaux examens du sang.

1° Numération globulaire :

	28 juin	4 juillet
	—	—
Globules rouges	2.750.000	2.560.000
Globules blancs	3.600	3.200

2° Formule leucocytaire :

	28 juin	4 juillet
	—	—
Polynucléaires neutrophiles	64 %	42 %
Polynucléaires basophiles	»	1 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %	9 %
Mononucléaires lymphocytes	15 %	30 %
Mononucléaires moyens non granuleux..	5 %	10 %
Mononucléaires moyens granuleux	4 %	4 %
Mononucléaires grands	6 %	5 %

Le 2 juillet, la malade est entrée à l'hôpital de Dieuze : elle présente deux nouvelles ecchymoses aux bras après la prise de la tension artérielle. Elle a encore quelques gingivorragies.

Le 14 juillet, les règles apparaissent: elles durent trois jours, avec élimination de quelques caillots.

A ce moment, la malade présente quelques vertiges et des palpitations. Le pouls est rapide, à cent. A l'auscultation du cœur, on ne perçoit pas de souffles orificiels. On continue à prescrire le chlorure de calcium.

Une dernière numération globulaire, faite le 9 janvier 1934, donne les résultats suivants:

Globules rouges	3.925.000
Globules blancs	4.600

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	60 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	11 %
Mononucléaires lymphocytes	13 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	6 %
Mononucléaires moyens granuleux	1 %
Mononucléaires grands	9 %

Pas de formes anormales ni dans les globules rouges, ni dans les globules blancs.

A ce moment, la malade présente encore des taches ecchymotiques au niveau des poignets. Les muqueuses sont décolorées. Les règles sont abondantes et prolongées. De légères gingivorragies persistent. Le signe du lacet est positif. Asthénie marquée.

OBSERVATION IV

Mlle G... Berthe, 20 ans, ouvrière dans le même atelier que les précédentes, entre au service de M. le professeur Etienne le 23 mai 1933.

Ses parents sont bien portants. Elle a cinq frères et trois sœurs en bonne santé.

Elle n'a jamais été malade, sauf une grippe (?) à dix-neuf ans. Elle travaille dans l'atelier de caoutchoutage, où elle est employée à « la colle », depuis le mois de décembre.

Depuis quelque temps, elle ressent une légère fatigue. Vers le 15 mai, elle a présenté une épistaxis et remarqué, au même moment, l'apparition de taches sur ses bras et ses jambes. Le médecin qu'elle a consulté lui a fait cesser immédiatement tout travail.

C'est une jeune fille assez forte, mais son teint est pâle et légèrement jaunâtre; ses muqueuses sont décolorées. Au niveau de la conjonctive gauche, on note une petite hémorragie sous-conjonctivale.

Au niveau du bras gauche on remarque trois taches ecchymotiques, de la taille d'une pièce de cinquante centimes, et, au niveau des mollets, des pétéchies rouges ne disparaissant pas sous la pression du doigt. Ces taches existent depuis que la malade a cessé son travail; il n'en est pas apparu de nouvelles.

Le cœur bat régulièrement quatre-vingts fois par minute. On perçoit, à la base, un léger souffle systolique, vraisemblablement anémique. A la pointe, les bruits sont normaux. La tension artérielle est de 12 max., 7 min., au Vaquez.

Les poumons sont sains à l'auscultation et à la radioscopie. Le foie et la rate ont un volume normal.

On ne note pas de troubles nerveux. En particulier, les réflexes sont normaux.

La malade est réglée régulièrement depuis l'âge de quatorze ans. Ses règles n'ont pas été modifiées depuis son séjour à l'usine.

L'examen hématologique, pratiqué le 26 mai, donne les résultats suivants :

1° Numération globulaire :

Globules rouges	4.740.000
Globules blancs	3.450

2° Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	45 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	6 %

Mononucléaires lymphocytes	37 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	3 %
Mononucléaires moyens granuleux	3 %
Mononucléaires grands	6 %

3° Hémoglobine: 90 %.

Le temps de saignement est de une minute.

Le temps de coagulation est de quatorze minutes. Le caillot se rétracte difficilement en quarante-huit heures.

Le signe du lacet est positif: un piqueté hémorragique net apparaît quelques minutes après l'application d'un garrot.

L'hémolyse débute à 4,5 ‰, est complète à 3 ‰.

L'analyse du liquide de tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, montre 2 gr. 76 d'acide libre et 0 gr. 25 d'acide combiné, au bout de quarante-cinq minutes.

A partir du 24 mai, la malade prend chaque jour deux cuillerées à soupe d'extrait de muqueuse gastrique (estomon) et reçoit quotidiennement 2 cc. 5 d'hémostra. Elle prend, en outre, 4 gr. de chlorure de calcium.

Le 7 juin, on constate la présence d'une nouvelle ecchymose à la face interne du coude droit et à la cuisse gauche. Quelques pétéchiies sur le sein gauche. La pâleur des téguments et des muqueuses semble plus marquée. Un nouvel examen du sang donne les chiffres suivants:

1° Numération globulaire:

Globules rouges	2.750.000
Globules blancs	3.200

2° Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	44 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Mononucléaires lymphocytes	42 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	10 %
Mononucléaires moyens granuleux	»
Mononucléaires grands	2 %

3° Hémoglobine: 70 %.

Le 9 juin, nouvelles pétéchies à la cheville droite. La malade est très pâle. On augmente la dose d'hémostra: 5 cc. On fait, en outre, quelques injections de fer intraveineux.

Le teint devient manifestement subictérique.

Le même traitement ayant été continué, l'examen hémato-logique donne les résultats suivants:

Numération globulaire:

	19 juin	28 juin	18 juillet
	—	—	—
Globules rouges .	2.420.000	3.330.000	2.360.000
Globules blancs .	6.650	5.400	4.900

Formule leucocytaire:

	19 juin	28 juin	18 juillet
	—	—	—
Polynucléaires neutrophiles.	67 %	53 %	50 %
Polynucléaires basophiles ..	»	1 %	1 %
Polynucléaires éosinophiles..	»	4 %	7 %
Mononucl. lymphocytes ...	31 %	19 %	20 %
Mononucl. moy. non gran..	»	12 %	7 %
Mononucl. moyens gran. ..	»	4 %	4 %
Mononucléaires grands	2 %	7 %	11 %
Hémoglobine: 60 %.			

A la fin du mois de juin, la pâleur a diminué, ainsi que le subictère.

Mais, le 2 août, on découvre encore de nouvelles ecchy-moses à la cuisse et au mollet droit, ainsi qu'au sein gauche.

OBSERVATION V

Mlle B... Marie, vingt ans, ouvrière dans le même atelier, entre au service de médecine de M. le professeur Etienne le 20 mai 1933.

Ses parents sont bien portants. Un frère de vingt-quatre ans en bonne santé.

Pas d'antécédents pathologiques intéressants (une grippe en 1930). Elle travaille à l'usine depuis le 6 mars.

Le 19 mai, elle va consulter un médecin parce qu'elle souffre de violentes céphalées frontales persistant depuis deux jours. En même temps, sont apparues des gingivorragies assez abondantes, survenant spontanément, sans cause provocatrice ou pour les causes les plus minimes. Ces gingivorragies ont persisté pendant deux jours, pendant lesquels la malade salissait un ou deux mouchoirs.

C'est une fille d'aspect général satisfaisant, au visage coloré. On note quelques ecchymoses sur le bras droit, mais, suivant la malade, elles peuvent être attribuées à un traumatisme. Par ailleurs, on ne trouve aucun élément purpurique sur la peau et sur les muqueuses.

Le simple contact d'un abaisse-langue suffit à provoquer un léger suintement sanguin au niveau du collet des incisives inférieures.

L'examen des divers appareils ne montre rien de particulier. Les poumons sont sains. Le cœur bat régulièrement et ne présente pas de bruits anormaux à l'auscultation.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

On ne remarque pas de troubles nerveux ; les réflexes, en particulier, sont tous normaux.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Les règles, qui étaient régulières depuis l'âge de quatorze ans et habituellement peu abondantes, durant trois jours, sont revenues deux fois au cours du mois d'avril et au mois de mai. Elles ont duré huit jours, beaucoup plus abondantes qu'auparavant, avec élimination de caillots.

L'examen du sang, pratiqué le 23 mai, donne les chiffres suivants :

1° Numération globulaire :

Globules rouges	3.970.000
Globules blancs , , , , ,	6.100

2° Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	58 %
Polynucléaires basophiles	4 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Mononucléaires lymphocytes	10 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	9 %
Mononucléaires moyens granuleux	2 %
Mononucléaires grands	15 %

3° Hémoglobine : 70 %.

4° Valeur globulaire : 0,82.

5° Hémolyse : début, 4,5 ‰ ; totale, 3 ‰.

Le temps de saignement est de une minute.

Le temps de coagulation est de vingt minutes. Le caillot se rétracte mal et très tardivement, en quarante-huit heures.

Le signe du lacet est négatif.

L'examen du liquide de tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, montre, au bout de quarante-cinq minutes, une acidité libre de 4,23 et une acidité combinée de 0,25.

Le 7 juin, on constate l'apparition de taches ecchymotiques, de la grosseur d'une pièce de un franc, au niveau du bras et du membre inférieur gauches.

Depuis le 3 juin, la malade est réglée abondamment. Le dernier écoulement avait cessé quinze jours seulement auparavant. Abondante élimination de caillots.

A partir du 9 juin, on fait une injection quotidienne de 5 cc. d'hémostra et on donne deux cuillerées à soupe de poudre de muqueuse gastrique. En outre, 4 gr. de chlorure de calcium.

Le 15 juin, on observe encore quelques légères gingivorragies au niveau du collet des incisives inférieures. Un nouvel écoulement génital apparaît. La rate est percutable sur trois travers de doigt.

Le 16 juin, numération globulaire :

Globules rouges 4.510.000

Globules blancs 6.750

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 58 %

Polynucléaires basophiles »

Polynucléaires éosinophiles 6 %

Mononucléaires lymphocytes 14 %

Mononucléaires moyens non granuleux .. 12 %

Mononucléaires moyens granuleux »

Mononucléaires grands 10 %

Le 17 juin, la malade quitte l'hôpital. On lui prescrit : chlorure de calcium et estomon (deux cuillerées à café par jour).

OBSERVATION VI

Mlle R... Charlotte, vingt ans, entre au service de médecine de M. le professeur Etienne le 20 mai 1933.

Son père est mort à soixante ans d'asthme (?). Sa mère est bien portante. Elle a deux frères et six sœurs en bonne santé.

Pas d'antécédents pathologiques, sauf une bronchite à dix-sept ans. N'a jamais présenté de tendance aux hémorragies faciles. Réglée régulièrement depuis l'âge de treize ans.

Elle travaille dans l'atelier de caoutchoutage depuis le mois de janvier. Elle manipulait la colle qui, dit-elle, dégageait une forte odeur de benzène.

Le 1^{er} mai, elle a présenté des hémorragies gingivales. D'autre part, elle a remarqué que, depuis son entrée à l'usine, ses règles apparaissent deux fois par mois et sont plus abondantes qu'auparavant : elles durent huit jours au lieu de trois.

Depuis quelques temps, elle souffre de céphalées et a perdu l'appétit. Le 19 mai, elle a présenté une courte syncope à l'atelier, ce qui l'a amenée à consulter son médecin. Celui-ci, ayant découvert deux pétéchies à la jambe droite, soupçonne l'intoxication benzénique et l'envoie à l'hôpital.

C'est une fille de taille moyenne, présentant un léger état d'embonpoint. Ses téguments sont pâles, sa figure un peu bouffie, mais ses muqueuses ne sont pas décolorées.

A l'examen, tous les appareils sont normaux. Les poumons sont sains à l'auscultation et à la radioscopie. Le pouls est à quatre-vingt-cinq; le cœur ne présente pas de bruits anormaux. La tension artérielle est de 13 max., 8 min., au Vaquez.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

Les réflexes sont assez vifs, aux membres inférieurs.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

1° Numération globulaire :

Globules rouges	4.480.000
Globules blancs	5.600

2° Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	43 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %
Mononucléaires lymphocytes	47 %
Mononucléaires moyens	»
Mononucléaires grands	2 %

3° Hémoglobine : 80 %.

4° Valeur globulaire : 0,82.

Le temps de saignement est de une minute. Le signe du lacet est négatif. Le temps de coagulation est de sept minutes. Le caillot se rétracte bien.

L'examen du liquide de tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, donne, au bout de quarante-cinq minutes, 2 gr. 95 d'acide total et 0 gr. 15 d'acide combiné..

Le 1^{er} juin, la malade se plaint toujours d'asthénie. Les éléments purpuriques de la jambe ont disparu, mais deux nouvelles pétéchies, de la grosseur d'une tête d'épingle, sont apparues sur le bras gauche.

A partir du 5 juin, la malade reçoit 5 cc. quotidiens d'hé-

mostra et absorbe, depuis le 27 mai, deux cuillerées à café par jour d'extrait de muqueuse gastrique.

Le 7 juin, nouvelle ecchymose de l'épaule gauche.

Le 15 juin, les règles apparaissent, abondantes, avec élimination de caillots. Elles durent huit jours.

A cette date, la numération donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.560.000
Globules blancs	7.600

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	47 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %
Mononucléaires lymphocytes	16 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	11 %
Mononucléaires moyens granuleux	7 %
Mononucléaires grands	10 %
Hémoglobine	90 %

Le 17 juin, la malade quitte l'hôpital avec un état général satisfaisant. Mais, le 4 juillet, l'examen du sang montre les chiffres suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges	2.500.000
Globules blancs	6.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Polynucléaires éosinophiles	15 %
Mononucléaires lymphocytes	8 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	10 %
Mononucléaires moyens granuleux	4 %
Mononucléaires grands	5 %

Depuis, la malade n'est plus venue se remontrer.

OBSERVATION VII

Mlle C..., vingt-trois ans, ouvrière dans le même atelier, entre au service de médecine de M. le professeur Etienne le 7 juin 1933.

Ses parents sont vivants et bien portants; elle a un frère bien portant. Depuis le début de l'année, elle travaille dans l'atelier de caoutchoutage. Elle a interrompu son travail pendant une quinzaine de jours, au mois de février, pour une grippe.

Le 11 mars, à la suite d'hémorragies gingivales assez abondantes, elle cesse de nouveau le travail et consulte le médecin. Celui-ci observe alors un léger syndrome de purpura avec anémie.

D'autre part, l'apparition d'un point de côté fait soupçonner une affection pulmonaire. La radioscopie aurait montré un léger voile du sommet gauche. La malade, se sentant très affaiblie, ne reprend pas son travail.

Il y a donc près de trois mois qu'elle a quitté son travail quand elle entre à l'hôpital. C'est une jeune fille de petite taille, d'apparence plutôt délicate. Son teint est pâle, ses muqueuses sont légèrement décolorées. On ne décèle ni pétéchies, ni ecchymoses sur ses téguments et ses muqueuses.

Les poumons sont normaux à l'auscultation et à la radioscopie; on ne retrouve pas le voile du sommet gauche.

Le cœur bat régulièrement quatre-vingt-deux fois par minute, sans bruits anormaux. La tension artérielle est de 14 max., 9 min., au Vaquez.

Il n'y a pas de troubles digestifs. Le foie et la rate sont normaux.

Pas de troubles nerveux. Réflexes normaux.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Ses dernières règles, qui datent du 2 juin, ont été abondantes.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges	3.830.000
Globules blancs	6.200

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	64 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Mononucléaires lymphocytes	13 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	5 %
Mononucléaires moyens granuleux	9 %
Mononucléaires grands	6%
Hémoglobine	90 %

Résistance globulaire : l'hémolyse débute à 4 ⁰/₀₀, est totale à 2,5 ⁰/₀₀.

L'examen du liquide gastrique, après épreuve à l'histamine, montre, après quarante-cinq minutes, 2 gr. 51 d'acide libre et 0 gr. 22 d'acide combiné.

Du 12 au 22 juin, la malade absorbe de la poudre de foie. Elle quitte l'hôpital le 22 juin. A ce moment, on note deux taches ecchymotiques légères sur la jambe gauche. La rate est percevable sur quatre travers de doigt.

Voici les examens du sang :

	21 juin	29 juin
	—	—
Globules rouges	3.710.000	3.850.000
Globules blancs	6.700	8.300
Formule leucocytaire :		

	21 juin	29 juin
	—	—
Polynucléaires neutrophiles	55 %	65 %
Polynucléaires basophiles	»	»
Polynucléaires éosinophiles	3 %	3 %
Mononucléaires moyens non granuleux..	4 %	10 %
Mononucléaires moyens granuleux	1 %	3 %
Mononucléaires lymphocytes	36 %	7 %
Mononucléaires grands	1 %	12 %
Hémoglobine	90 %	80 %

Le 27 juin, la malade ne présente plus aucun signe clinique : ni purpura, ni hémorragies.

OBSERVATION VIII

Mlle M... Sylvia, dix-huit ans, sœur de la malade de notre observation II, entre au service de M. le professeur Etienne le 15 mai 1933.

Outre les maladies infectieuses de l'enfance, elle aurait présenté, alors qu'elle était en pension, à l'âge de quatorze ans, une « anémie » avec de fréquentes épistaxis.

Elle travaille depuis le mois de décembre dans le même atelier que sa sœur. Depuis le mois de février, les ouvrières de l'atelier étaient occupées à la fabrication de chaussures de tennis à semelles de caoutchouc.

A partir du 15 avril, la malade a présenté de petites épistaxis. Elle souffrait également de céphalées. A ce moment, elle a découvert sur sa cuisse droite et sur son orteil gauche deux petites taches purpuriques.

Le 6 mai, épistaxis abondante, accompagnée de céphalées. La malade quitte son travail à partir de ce jour. Le 12 mai, elle entre à l'hôpital de Dieuze.

C'est une jeune fille au teint assez coloré, présentant un bon état général. Elle porte à la jambe droite et au bras gau-

che trois ou quatre taches purpuriques de la grosseur d'une tête d'épingle.

Le cœur est normal. Le pouls est à quatre-vingt-dix. La tension artérielle est de 14 max., 8 min., au Vaquez.

Les poumons sont normaux.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

Pas de troubles digestifs.

Système nerveux normal; cependant, les réflexes rotuliens sont vifs.

Le 18 mai, l'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.510.000
Globules blancs	8.200

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	74 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Mononucléaires lymphocytes	6 %
Mononucléaires moyens	4 %
Mononucléaires grands	10 %
Cellules de Türk	4 %
(Anisocytose)	
Hémoglobine	100 %

Le temps de saignement est de une minute et demie.

Le temps de coagulation est de seize minutes. Le caillot se rétracte mal en vingt-quatre heures.

Le signe du lacet est négatif.

La résistance globulaire est telle que l'hémolyse débute à 4 ‰, est complète à 3 ‰.

L'examen du liquide gastrique, après épreuve à l'histamine, donne, au bout de quarante-cinq minutes, 1 gr. 60 d'acide libre et 0 gr. 40 d'acide combiné.

Le 20 mai, la malade a ses règles, beaucoup plus abondantes que précédemment: elles durent six jours au lieu de trois ordinairement. Déjà, en avril, elles avaient subi des modifications analogues.

Le 3 juin, petite épistaxis. Apparition d'une tache ecchymotique de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes sur un bras. On note également deux pétéchies dans le dos.

Le temps de coagulation n'est plus que de sept minutes. La rate est perceptible sur trois travers de doigt. La numération globulaire donne les chiffres suivants :

Globules rouges	3.930.000
Globules blancs	10.000

On prescrit de l'estommon et du chlorure de calcium.

Les examens consécutifs du sang donnent les résultats suivants :

Numération globulaire :

	14 juin	28 juin
	—	—
Globules rouges	5.460.000	3.750.000
Globules blancs	8.800	6.000

Formule leucocytaire :

	14 juin	28 juin
	—	—
Polynucléaires neutrophiles	69 %	71 %
Polynucléaires éosinophiles	»	4 %
Polynucléaires basophiles	»	»
Mononucléaires lymphocytes	14 %	14 %
Mononucléaires moyens non granuleux.	6 %	2 %
Mononucléaires moyens granuleux	5 %	5 %
Mononucléaires grands	6 %	4 %

Hémoglobine : 80 % le 28 juin.

Le 25 juin, les dernières règles viennent de se terminer ; elles ont duré sept jours et ont été très abondantes. L'état général reste bon, mais il y a encore eu quelques épistaxis. Le traitement a été interrompu depuis quelques jours.

Le 28 juin, avant la numération, nouvelle épistaxis.

En août, état général fléchissant. La radioscopie des poumons montre une zone grisaille parahilaire droite et une

adhérence de l'hémi-diaphragme droit à peu près dans son milieu.

Le 17 octobre 1933, l'adhérence diaphragmatique a disparu et la zone parahilaire est légèrement grisailée.

Le 5 décembre 1933, diaphragme et région hilaire normaux. Léger voile du sommet gauche.

La malade vient de nouveau se montrer en janvier 1934. Elle vient d'avoir encore d'abondantes épistaxis pendant trois jours de suite. L'examen du sang, pratiqué le 9 janvier, est le suivant :

Numération globulaire :

Globules rouges	3.160.000
Globules blancs	7.700

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	71 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Mononucléaires lymphocytes	6 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	7 %
Mononucléaires moyens granuleux	2 %
Mononucléaires grands	12 %

Pas de formes anormales ni dans les globules rouges, ni dans les globules blancs.

En avril 1934, plus d'un an après le début de la maladie, les règles sont encore très abondantes, durent huit jours et renferment des caillots.

OBSERVATION IX

Mlle B... Denise, vingt-trois ans, ouvrière dans le même atelier, entre au service de M. le professeur Etienne le 6 juin 1933.

Ses parents sont bien portants. Elle a quatre frères et sœurs bien portants. Un frère est mort, à vingt-et-un ans, de « fluxion de poitrine » ; une sœur morte de tumeur abdominale.

Pas d'antécédents pathologiques notables. Est employée depuis le début de l'année à l'application des semelles de caoutchouc.

Depuis la fin du mois de mars, elle a présenté des troubles digestifs, sensation de brûlure et de barre épigastrique, vomissements.

Elle n'a eu aucune hémorragie cutanée ou muqueuse.

Les dernières règles ont été retardées de huit jours et ont été peu abondantes. Leur durée a été normale.

C'est une jeune fille en bon état général, fortement charpentée. Son teint est pâle.

Outre ses troubles digestifs, elle se plaint de souffrir, depuis un mois, de vertiges et de violentes céphalées.

Les poumons sont normaux. L'appareil cardio-vasculaire est normal. Le pouls bat à quatre-vingts.

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.

Il n'y a pas de troubles nerveux, la sensibilité et les réflexes sont normaux.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine. Mais la malade nous signale que ses selles renferment souvent des oxyures.

L'examen du liquide de tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, donne, au bout de soixante minutes, 1 gr. 96 d'acide libre et 0 gr. 26 d'acide combiné.

Le signe du lacet est négatif.

La résistance globulaire est telle que l'hémolyse débute à 5 ‰, est totale à 3,5 ‰.

Le temps de saignement est de deux minutes.

Les examens hématologiques ont donné les chiffres suivants :

Numération globulaire :

	8 juin	20 juin	30 juin
	—	—	—
Globules rouges .	3.840.000	4.140.000	3.750.000
Globules blancs .	3.300	4.650	4.500

Formule leucocytaire:

	8 juin	20 juin	30 juin
	—	—	—
Polynucléaires neutrophiles ...	58 %	59 %	82 %
Polynucléaires basophiles	»	»	»
Polynucléaires éosinophiles	12 %	11 %	»
Mononucléaires lymphocytes ...	10 %	14 %	10 %
Mononucl. moyens non gran...	14 %	5 %	2 %
Mononucl. moyens granuleux..	»	8 %	»
Mononucléaires grands	6 %	3 %	6 %
Hémoglobine	70 %	80 %	85 %

La malade quitte l'hôpital le 22 juin. On lui prescrit de l'estomon. Elle ne présente aucune hémorragie. La rate est percutable sur quatre travers de doigt.

En août 1933, pâleur générale. Quelques taches ecchymotiques. Rate percutable. Les règles, abondantes, durent maintenant huit jours au lieu de quatre.

En avril 1934, les règles sont encore très abondantes, durent huit jours.

Le 11 juin 1934, on note deux taches ecchymotiques sur la cuisse.

L'examen du sang est le suivant:

Numération globulaire:

Globules rouges	5.775.000
Globules blancs	8.500

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	81 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	8 %
Mononucléaires lymphocytes	9 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	1 %
Mononucléaires moyens granuleux	»
Mononucléaires grands	1 %

Hémoglobine: 115 gr.

Taux par rapport à la normale: 0,82.

Valeur globulaire: 0,71.

OBSERVATION X

Mlle T... Juliette, dix-neuf ans, vient consulter son médecin le 28 avril 1933 et cesse alors son travail.

Employée dans le même atelier que les précédentes, elle présente depuis quelque temps des maux de tête continuels, jour et nuit, localisés au front et aux tempes. En même temps, elle souffre de palpitations fréquentes pendant la journée.

Quelques jours après cette consultation, six ou sept petites taches violacées apparaissent à l'épaule droite. Ces taches persistent pendant quinze jours. D'autres, semblables, apparaissent aux jambes et aux bras, cependant que surviennent des gingivorragies.

Les règles, qui ont toujours été régulières depuis l'âge de quatorze ans, sont plus abondantes à cette période. Elles apparaissent deux fois dans le mois. Huit serviettes au lieu de trois sont salies. Il y a des caillots et l'écoulement persiste huit jours au lieu de quatre, comme d'habitude.

Jusqu'en juillet, les taches purpuriques se multiplient. Dans la suite, elles n'apparaissent qu'au moment des règles.

Le 9 janvier 1934, la malade signale que les règles durent encore huit jours, mais elles sont un peu moins abondantes.

De temps en temps, elle présente encore des hémorragies gingivales. Les palpitations persistent. Le moindre effort est suivi de fatigue.

Le signe du lacet est positif. La striction du bras pendant quelques minutes fait apparaître, sur l'avant-bras, quelques pétéchies.

L'examen du sang, à ce moment, donne :

Globules rouges	3.710.000
Globules blancs	7.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	70 %
Polynucléaires basophiles	2 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Mononucléaires lymphocytes	2 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	13 %
Mononucléaires moyens granuleux	4 %
Mononucléaires grands	7 %

Pas de formes anormales.

En avril 1934, les règles durent encore huit jours.

OBSERVATION XI

Mlle C... Charlotte, vingt-et-un ans, entre au service de M. le professeur Etienne le 26 mai 1933. Elle est employée dans le même atelier.

Sa mère est bien portante. Son père est mort accidentellement. Elle a trois sœurs bien portantes.

A l'âge de neuf ans, elle aurait eu la diphtérie.

Elle présente, depuis huit jours, quelques taches purpuriques au niveau des cuisses. Elle a aussitôt cessé son travail. Elle se plaint, en outre, de céphalées.

C'est une fille au visage coloré, en bon état général. Elle n'a pas de fièvre. On remarque encore, au niveau des cuisses, des ecchymoses chamois.

Il n'y a pas de troubles digestifs. L'appétit est conservé.

Pas de troubles nerveux. Réflexes normaux.

Les poumons et le cœur sont normaux. Pouls à soixantedouze. Tension : 13,5 max., 8 min.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le temps de saignement est de deux minutes.

Le temps de coagulation est de dix minutes. Caillot rétractile.

Résistance globulaire : l'hémolyse débute à 4 ‰, est totale à 2,5 ‰.

L'analyse du liquide gastrique, après épreuve à l'histamine, montre, au bout de quarante-cinq minutes, 2 gr. 55 d'acide libre et 0 gr. 15 d'acide combiné.

L'examen du sang donne les chiffres suivants :

Globules rouges	4.840.000
Globules blancs	15.600

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	82 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Mononucléaires lymphocytes	3 %
Mononucléaires moyens non granuleux ..	6 %
Mononucléaires moyens granuleux	»
Mononucléaires grands	7 %
Hémoglobine	95 %

Les ecchymoses disparaissent rapidement et la malade désire quitter le service le 29 mai.

En février 1934, on apprend qu'elle avait repris le même travail et qu'elle venait d'être hospitalisée à Metz pour une érythrodermie généralisée.

OBSERVATION XII

Mlle M... Marie, dix-neuf ans, contrôleuse dans le même atelier, entre au service de M. le professeur Etienne le 20 mai 1933.

Ses parents sont bien portants. Elle a trois frères et deux sœurs en bonne santé.

Elle a été opérée d'appendicite en 1931. Elle a eu, en 1932, un enfant, mort à dix mois de convulsions. Depuis deux ans, elle souffre de troubles dyspeptiques caractérisés par des douleurs postprandiales et quelques vomissements.

Employée depuis le début de l'année à l'atelier, elle présente, le 18 mai, une abondante épistaxis qui provoque une syncope.

Le lendemain soir, en se couchant, elle aurait vomi une

demi-cuvette de sang noir coagulé, provenant sans doute de l'épistaxis déglutie.

Le 20 mai, au matin, nouveau vomissement de sang noir, peu abondant.

Actuellement, elle présente, depuis quelques jours, quelques taches purpuriques de la grosseur d'une tête d'épingle, sur les cuisses. Ces taches sont très effacées, brun pâles, ne disparaissant pas sous la pression du doigt. Les épistaxis ont complètement cessé. Température: 38°. Pâleur des téguments et des muqueuses.

La malade est asthénique. Elle a perdu l'appétit.

Appareil respiratoire normal. Cœur normal, pouls à quatre-vingts. Tension artérielle: 13,5 max., 8 min., au Vaquez.

Le foie et la rate sont normaux.

Pas de troubles nerveux.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Les dernières règles ont été plus abondantes que d'habitude. Elles ont duré huit jours et renfermaient des caillots.

Le signe du lacet est négatif.

Le temps de saignement est de une minute.

L'analyse du liquide de tubage gastrique, après épreuve à l'histamine, donne, au bout de quarante-cinq minutes, 2 gr. 07 d'acide libre et 0 gr. 18 d'acide combiné.

Le 22 mai, l'examen hématologique donne les résultats suivants:

Numération globulaire:

Globules rouges 3.580.000

Globules blancs 6.350

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles 73 %

Polynucléaires basophiles »

Polynucléaires éosinophiles 4 %

Mononucléaires lymphocytes 2 %

Mononucléaires moyens non granuleux .. 6 %

Mononucléaires moyens granuleux 4 %

Mononucléaires grands 11 %

Hémoglobine 80 %

Le 27 mai, la température monte à 38°5 et ne redescend pas les jours suivants, mais oscille entre 38° et 39°. On craint une aggravation de la maladie telle que celle de notre deuxième observation. Mais des douleurs abdominales apparaissent, accompagnées d'une diarrhée liquide jaune clair. Gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Un sérodiagnostic de Widal, fait le 3 juin, est positif à 1/400° pour le para B.

A partir du 2 juin, la température tombe en lysis pour rester à la normale dès le 4.

Depuis le 2 juin, la malade a reçu une injection quotidienne de 2 cc. 5 d'hémostra.

L'état général s'améliore rapidement dès la chute de la température. On ne remarque aucune nouvelle hémorragie. Les règles, qui sont apparues le 30, n'ont rien présenté d'anormal.

Le 15 juin, l'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.750.000
Globules blancs	5.250

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	42 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Mononucléaires lymphocytes	36 %
Mononucléaires moyens non granuleux .	12 %
Mononucléaires moyens granuleux	4 %
Mononucléaires grands	5 %
Hémoglobine	100 %

La malade quitte l'hôpital le 14 juin.

A ces cas que nous avons eu l'occasion de suivre nous-mêmes, nous pouvons ajouter les observations résumées de quelques autres se rattachant à la même épidémie, concernant des malades, qui ont été

dirigés sur d'autres centres hospitaliers. Nous devons ces observations à l'obligeance de M. le D^r BOULANGIER.

I. Mme G..., ouvrière dans le même atelier, accouche le 15 avril. Accouchement normal. Le 18, son médecin constate quelques pétéchies sur la poitrine et une suintement sanguin des gencives.

Le 28 apparaissent des hémorragies utérines et la fièvre s'allume. La malade est envoyée à l'hôpital de Nancy, où on l'aiguille sur un service de chirurgie, croyant à une infection puerpérale. Elle y meurt en quelques jours avec un syndrome de purpura infectieux.

II. Mlle P... est hospitalisée à Metz pour un « syndrome hémorragique aigu ». Devant la gravité des hémorragies, on pratique une transfusion sanguine le 24 avril. Mais la malade meurt le soir même.

III. Mlle H... est hospitalisée à Strasbourg pour un syndrome de purpura hémorragique qui est attribué à une infection. On a été frappé de la disparition des globules blancs. L'hémoculture aurait laissé pousser un staphylocoque (1).

IV. M. L... Georges, employé dans le même atelier, interrompt son travail le 7 mars, pour troubles dyspeptiques et fatigue générale. Le 21, alors qu'il était considéré comme guéri et devait reprendre son travail, il est pris de saignements du nez et de la bouche qui entraînent un état d'anémie aiguë. Ces hémorragies continuent jusqu'à la mort du malade, le 10 avril. Cet ouvrier se plaignait depuis longtemps de malaises.

V. Un ouvrier et une ouvrière étrangers, ayant aussi subi des accidents toxiques, sont envoyés en convalescence dans leur pays d'origine. Tous deux doivent entrer dans des hôpitaux, où ils meurent.

(1) Cette observation et celles de plusieurs autres malades soignés par M. le Professeur MERKLEN dans son service font l'objet de la thèse de M. ISRAËL, Interne des Hôpitaux de Strasbourg.

A ces observations qui concernent toutes la même épidémie d'atelier, nous en ajoutons une autre concernant, un cas en quelque sorte sporadique survenu dans une autre usine de la région et qui montre bien la difficulté d'un diagnostic étiologique certain devant un cas isolé, fut-il absolument typique au point de vue clinique.

OBSERVATION XIII

Mlle L... Jeanne, vingt-cinq ans, ouvrière dans une manufacture de chaussures de Nancy. Elle est employée à coller des garnitures sur les chaussures.

Père de cinquante-trois ans, tousseur. Mère éthylique, en traitement à la clinique.

Elle entre au service de M. le professeur Etienne le 3 janvier 1933.

Rien dans ses antécédents pathologiques. Elle aurait été plâtrée à dix-neuf ans pour mal de Pott (?).

Le début de sa maladie remonte au 19 décembre, où elle a présenté une courte syncope avec des vertiges et des troubles de la vue, accompagnant une grande faiblesse générale. Elle a été obligée de garder le lit. Elle se plaint de sueurs profuses nocturnes. Elle aurait maigri.

En même temps elle a commencé à pâlir. Ses règles, qui ne duraient ordinairement que un jour seulement, ont duré quatre à cinq jours et ont été plus abondantes. (Les premières règles sont apparues à dix-sept ans, toujours irrégulières.)

C'est une jeune fille au teint pâle, aux muqueuses décolorées. Sa température, à l'entrée, est de 37°2.

On note de nombreuses ecchymoses sur les membres inférieurs. Quelques taches purpuriques sont répandues sur le corps.

L'haleine est fétide. On note une plaque nécrotique au niveau des dernières molaires inférieures.

Pas de troubles digestifs : appétit conservé.

Le foie est normal. La rate est percutable sur trois travers de doigt.

Appareil respiratoire normal. Toux légère.

Cœur normal. Pouls à quatre-vingt-dix. Tension artérielle : 10 max., 5,5 min., au Vaquez.

Pas de troubles nerveux ; cependant les réflexes sont vifs.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le temps de saignement est de quatre minutes.

Le temps de coagulation est de plus de trente minutes.

Sédimentation des globules.

Le signe du lacet est positif.

L'acuité visuelle a fortement diminué.

L'examen ophtalmologique, pratiqué le 6 février, montre, à droite, une grosse hémorragie maculaire en plaque et de petites hémorragies arrondies. A gauche existe une hémorragie parapapillaire.

V.O.D. : compte les doigts à un mètre. Voit rouge.

V.O.G. : 3/10°.

Les examens hématologiques ont donné les résultats suivants :

Numération globulaire :

	13 janvier	11 février
	—	—
Globules rouges	3.180.000	3.320.000
Globules blancs	1.660	4.400
Formule leucocytaire :	13 janvier	11 février
	—	—
Polynucléaires neutrophiles	36 %	53 %
Polynucléaires basophiles	»	»
Polynucléaires éosinophiles	»	»
Mononucléaires lymphocytes	54 %	33 %
Mononucléaires moyens	2 %	3 %
Mononucléaires grands	8 %	11 %
Cellules souches		3 %
Hémoglobine (Tallqwist)	70 %	

L'analyse du liquide de tubage gastrique, après tubage à l'histamine, donne après quarante-cinq minutes, 0 gr. 62 d'acide libre et 0 gr. 22 d'acide combiné.

Le 6 janvier: Urée sanguine: 0,30. Chlore en chlorures: 5,96.

B.-W. négatif.

Le 28 février, l'examen du sang donne les chiffres suivants:

Numération globulaire:

Globules rouges	3.220.000
Globules blancs	6.500

Formule leucocytaire:

Polynucléaires neutrophiles	64 %
Polynucléaires basophiles	»
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Mononucléaires lymphocytes	8 %
Mononucléaires moyens	13 %
Mononucléaires grands	12 %

Pas de formes anormales.

La malade s'améliore ensuite progressivement. L'acuité visuelle en particulier est, le 24 avril, de:

V.O.D.: 4/10°.

V.O.G.: 6/10°.

A droite, on ne voit plus qu'un trouble diffus de la région maculaire. A gauche, on ne voit plus l'hémorragie.

L'anémie subit également une amélioration progressive.

(Tous nos examens hématologiques ont été effectués au Laboratoire central des cliniques par MM. les Docteurs VÉRAIN et VIGNEUL, que nous sommes heureux de pouvoir remercier ici.)

**RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
ET TOXICOLOGIQUE
DES PRODUITS BENZÉNIQUES**

Les premières recherches relatives à l'action du benzène sur les organismes vivants sont dues aux physiologistes qui se préoccupèrent d'abord d'étudier les effets des doses massives de vapeurs benzéniques et mirent en évidence leur toxicité. Ce n'est que plus tard que les auteurs éclairés par les observations cliniques, entreprirent l'étude chez l'animal de l'intoxication chronique.

En 1848, SIMPSON, d'Edimbourg, rangea le benzène parmi les anesthésiques. Mais l'usage dut vite en être abandonné, car, non seulement on obtenait difficilement l'insensibilité avec lui, mais encore son inhalation produisait de nombreux accidents: bruissements dans la tête, tremblements convulsifs, dyspnée, sans parler de la pénible céphalée constrictrive qui suivait presque toujours son emploi.

En 1854, REYNAL, d'Alfort, signala les accidents mortels qu'il avait observés chez des chevaux et des chiens auxquels il avait administré du benzène par voie stomacale.

Plus tard, en 1861, PERRIN publia quelques expériences sur le cobaye et le moineau. Il avait noté que les inhalations de benzine provoquent chez ces animaux toute une série de troubles nerveux : agitation de très courte durée, suivie de tendance au sommeil, titubation, chute, puis phénomènes convulsifs, enfin résolution musculaire et anesthésie plus ou moins complète.

En 1879, GABALDA rapporta à son tour quelques expériences sur le Lapin auquel il avait administré le benzène soit par inhalation, soit par voie sous-cutanée. Il avait fait des constatations analogues à celles de son prédécesseur et concluait que « comme l'alcool, la benzine produit une sorte d'ivresse, comme le chloroforme elle amène l'anesthésie et la résolution musculaire précédées d'une période d'excitation ».

Cependant, la même année, le physiologiste français BÉNECH publia toute une série de travaux précis relatifs aux effets toxiques du benzène sur l'organisme. Soumettant, au laboratoire de Vulpian, de petits animaux à des inhalations de benzène en vase clos, il avait vu survenir « des convulsions cloniques, des tremblements musculaires généralisés, puis une abolition rapide des mouvements volontaires avec troubles de la station. Il ne tardait pas ensuite à observer une résolution musculaire complète, de l'hypothermie, de l'accélération du rythme du cœur et de la respiration, puis la mort. Si la dose n'était pas mortelle, après quelques crises convulsives suivies de troubles de l'équilibration, tout ren-

trait dans l'ordre ». A l'autopsie, il avait constaté une congestion généralisée à tous les organes. Il concluait que le benzène agit comme un poison vasodilatateur et convulsivant, mais il lui déniait toute action anesthésique.

En 1896, CHASSEVANT, par de nouvelles expériences, constata les mêmes troubles du système nerveux central et périphérique, mais s'attacha particulièrement à l'action vaso-dilatatrice de ce toxique et montra le danger qu'il y a pour les cardiaques et les artérioscléreux à travailler dans une atmosphère chargée de benzène.

Mais, jusque là, les auteurs n'avaient étudié que l'action toxique des doses massives de benzène, se mettant en somme dans les conditions de l'intoxication aiguë. Cependant, en 1897, SANTESSON publia les premières observations connues d'intoxication benzénique chronique chez l'homme et accompagna cette publication de celle d'une série d'expériences sur le Lapin, au cours desquelles il avait cherché à reproduire chez cet animal la même intoxication lente. Tandis que par l'inhalation de vapeurs de benzène durant 8 à 9 heures chaque jour pendant deux semaines, il n'était pas arrivé à mettre en évidence les signes de l'intoxication, il avait provoqué celle-ci par des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 à 10 cc. de benzol à doses croissantes. La mort était survenue en trois à six jours et, à l'autopsie des animaux, il avait noté un œdème du tissu cellulaire sous-cutané avec souvent une grosse hyperhémie et des écchymoses sous la plèvre et sous

l'endocarde. Le sérum sanguin lui avait paru lactescent, mais il n'avait fait aucune étude des éléments figurés du sang.

Ce n'est qu'en 1907 que DESBOUIS et LANGLOIS étudièrent pour la première fois les effets « d'hydrocarbures de benzine » sur le sang. Ils observèrent que ces vapeurs provoquent en milieu confiné, soit lentement si la dose est très faible, soit rapidement, si elle est plus forte, une hyperglobulie qui peut atteindre 33 % chez le Cobaye, 15 % chez le Lapin, 30 % chez le Pigeon et qui n'existe pas chez le chien adulte. Cette hyperglobulie qui est peu durable (elle a disparu au bout de quinze jours) serait due à une hyperactivité des organes hématopoïétiques. Ces auteurs notèrent également une légère diminution du nombre des leucocytes, à laquelle ils ne semblèrent pas attacher d'importance. En outre, ils remarquèrent, pendant le séjour des animaux dans l'atmosphère toxique, les mêmes troubles nerveux que leurs devanciers.

La même année, PAJAUD étudia les effets chez le Cobaye des inhalations prolongées et des injections sous-cutanées de diverses benzines (benzine cristallisable, benzine sans thiophène, moto-naphta). Il constata, à l'inverse des auteurs précédents que, malgré les ectasies vasculaires, le sang périphérique témoigne l'existence d'une anémie progressive avec diminution du taux de l'hémoglobine et polynucléose. Avec le moto-naphta cependant il constata de l'hyperglobulie.

Enfin, c'est à la suite de l'observation clinique

d'une série de cas d'intoxication chronique à forme d'anémie aplastique hémorragique, en 1909 dans le service de BARKER (au John Hopkins Hospital, à Baltimore) que L. SELLING, frappé par l'intensité de la leucopénie dans ces cas, essaya de reproduire ce phénomène expérimentalement. Il entreprit plusieurs séries d'expériences sur des Lapins à qui il fit des injections sous-cutanées répétées quotidiennement d'un mélange à parties égales de benzol et d'huile d'olives, soit pendant dix jours, soit jusqu'à ce que la mort arrive. Voici les conclusions de ses travaux publiées en 1911, traduites par DELARUE:

1° Le benzol est un agent leucotoxique actif; il détruit les globules blancs du sang circulant et les cellules parenchymateuses des organes hématopoïétiques.

2° Le tissu myéloïde est plus altéré que le tissu lymphoïde et parallèlement les leucocytes polynucléaires du sang circulant, sont tous plus touchés que les lymphocytes. Le tissu érythroblastique de la moelle osseuse est détruit, mais les érythrocytes circulant sont relativement peu atteints.

3° Par des injections répétées de benzol, le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde peuvent devenir complètement aplastiques.

4° Mais, si l'on cesse les injections au moment où les organes sont devenus presque complètement aplastiques, la régénération commence presque spontanément trois ou quatre jours après. En une période de dix à vingt jours, les organes sont complètement régénérés.

5° Le processus de réparation, dans la moelle osseuse, commence par la formation de petits groupes d'îlots circonscrits, composés de grands lymphocytes, de granulocytes et d'érythroblastes. Ces îlots croissent en nombre et en dimension, se fusionnent et finissent par remplir le réticulum avec les éléments parenchymateux. Dans les premiers stades, les éléments jeunes (myéloblastes et mégaloblastes) sont très abondants. Plus tard, ils deviennent relativement rares par rapport aux cellules hautement différenciées.

6° Les polynucléaires amphophiles, dans la moelle, sont plus résistants que les grands lymphocytes, myéloblastes, érythroblastes et cellules géantes, mais ils le sont moins que les petits lymphocytes et les polyblastes, ces deux derniers types étant encore rencontrés, alors que toutes les autres cellules de la moelle ont disparu. Ces lymphocytes dont l'origine n'est pas encore établie, semblent jouer un rôle important dans le processus de réparation.

C'est à la suite de ces travaux, qui marquent une date importante dans l'histoire de l'intoxication benzénique, que l'on fit des essais de traitement des leucémies par le benzène (VON KORANYI en 1916, puis VAQUEZ, AUBERTIN, etc.). La clinique confirma d'ailleurs pleinement les expériences de SELLING en montrant l'action leucolytique évidente du benzène sur les myélocytes dans la leucémie myéloïde, alors que les lymphocytes de la leucémie lymphoïde se montrèrent beaucoup plus résistants: c'est ainsi que, par exemple, dans un cas de VON KORANYI, les

globules blancs furent ramenés de 220.000 à 18.000 par le traitement benzénique. Mais des accidents mortels, observés par divers auteurs, vinrent bientôt confirmer la grande toxicité du benzène et montrèrent que ce traitement devait être l'objet d'une surveillance médicale attentive (SPIEGLER, NEUMANN, etc.).

D'autres expérimentateurs confirmèrent ensuite les conclusions de SELLING et cherchèrent à pénétrer le mode d'action intime du benzène sur les éléments figurés du sang (PAPPENHEIM, LAUNOY et LÉVY-BRUHL, DAZZI, HULTGREN).

LAUNOY et LÉVY-BRUHL, DAZZI montrèrent que la leucopénie de l'intoxication benzénique est une leucopénie vraie, par destruction globulaire et non une leucopénie apparente par reflux des globules dans les vaisseaux profonds comme dans le choc hémoclasique, ainsi que l'avait soutenu PAPPENHEIM en 1913, puis SOHN; ils montrèrent également qu'elle résulte d'un processus dégénératif des organes hématopoïétiques, en particulier de la moelle osseuse.

Ces faits furent d'ailleurs confirmés en 1914 par BIANCHI qui remarqua que la leucolyse prédominait sur les polynucléaires, comme l'avait déjà montré SELLING, et que les variations du sang périphérique et de celui du cœur étaient absolument parallèles. PAPPENHEIM lui-même fut du reste obligé de revenir sur son opinion primitive.

Cette destruction des globules blancs serait due soit à une action leucolytique directe du toxique

dans le sang et les organes hématopoïétiques, soit à l'action indirecte d'une auto-leucolysine ou d'un ferment leucolytique engendré par les leucolyses répétées (VAQUEZ, DAZZI). Cette action est absolument comparable à celle des rayons X.

Pour WEISSKOTTEN, SCHWARTZ et STEENSLONG qui expérimentèrent sur le Lapin, la baisse leucocytaire se ferait en deux temps: 1° Chute initiale, puis relèvement notable; 2° nouvelle chute, suivie de retour à la normale. Ces auteurs décrivent ce phénomène sous le nom de « leucopénie diphasique » et l'expliquent par l'intervention des leucolysines.

Et en effet, DAZZI, en 1921, note que les leucocytes meurent plus vite dans le sérum de Lapins intoxiqués par le benzène que dans le sérum normal témoin. Le sérum conserve cette propriété leucotoxique plusieurs semaines après la cessation des injections de benzène.

D'autre part, quelques expérimentateurs, étudiant les effets de doses variables de benzène, montrèrent en particulier que l'influence du toxique sur les éléments figurés du sang est subordonnée à la dose absorbée (MATASOSHI-TAHARA, HULTGREN). G. HULTGREN conclut que « le benzol, à dose assez faible, exerce une forte action d'excitation sur la moelle osseuse et détermine la production de thrombocytes et de leucocytes à noyau polymorphe, mais à des doses plus fortes, il constitue un poison exerçant une action de parésie sur la moelle rouge ». DUKE, en 1913, avait déjà observé la même action

sur les globulins. Enfin, LIGNAC, en 1933, est même arrivé à produire des leucémies et des lymphosarcomes chez la Souris blanche, par des injections de benzol répétées chaque semaine.

Quant à la toxicité respective des divers produits dont nous avons étudié plus haut la composition; benzène, benzol de houille et benzine de pétrole, les auteurs semblent d'accord aujourd'hui pour admettre l'opinion déjà citée de KOHN-ABREST, qui considère que la benzine de pétrole est beaucoup moins toxique que le benzol de houille, le rapport de toxicité étant comme 1 est à 10 (HARRINGTON, FEIL).

D'après FEIL, la dose toxique est d'ailleurs difficile à déterminer exactement: les résultats diffèrent d'une espèce à l'autre et même chez les animaux d'une même espèce. Chez l'homme, on aurait observé des cas mortels dans des locaux où l'analyse de l'air n'a décelé qu'une proportion de 1 pour 1.000 de benzène et des cas graves dans une atmosphère de 2 à 3 pour 100.000. En moyenne, une teneur de 10 mmgr. de benzol par litre d'air produit une sensation de malaise, 15 mmgr. respirés pendant 30 minutes amènent de la fatigue avec confusion mentale, 20 à 30 mmgr. conduisent en quelques heures à la perte de connaissance.

D'autre part, dans une atmosphère contenant 45 mmgr. de benzine légère par litre d'air, la mort des animaux (Chiens, Chats) survient généralement en deux heures.

BAMESREITER, déterminant sur le Chat, à l'aide de l'appareil de Lehmann, la toxicité relative du

benzol et de l'essence légère, et distinguant trois phases dans l'intoxication (position en décubitus, narcose légère, narcose profonde), constate que le seuil toxique de la première phase de l'intoxication de 22 mmgr. pour le premier et de 40 mmgr. par litre pour le second. La deuxième phase, narcose légère, est réalisée avec 28 mmgr. pour le benzol, avec 60 mmgr. pour l'essence. En outre, le temps nécessaire pour obtenir les trois stades est plus court avec le benzol qu'avec l'essence. Ces faits ont été confirmés par les travaux de SCHUTROW et SCALITOWKA.

Enfin un autre point intéressant est celui de la toxicité comparée des divers composés benzéniques que l'on trouve généralement à côté du benzène dans les benzols du commerce. Cette question a été tout particulièrement étudiée par CHASSEVANT et GARNIER. Comparant l'action du benzène à celle de ses dérivés, ces auteurs ont remarqué que les modifications apportées à la toxicité du noyau benzène par la substitution d'un ou de plusieurs des radicaux dépendent à la fois de la nature du radical substitué, de son poids moléculaire, du nombre des substitutions, et de la position de ces substitutions. C'est ainsi que par exemple les corps plurisubstitués sont moins toxiques que les monosubstitués.

En somme, la diversité des produits employés, la variabilité des voies d'introduction expliquent donc suffisamment les contradictions apparentes que l'on peut relever entre les résultats des divers expérimentateurs. Et l'on peut dire, pour résumer, que les

travaux expérimentaux comme les observations cliniques, permettent de distinguer deux sortes d'intoxications benzéniques :

1° Une intoxication aiguë pouvant entraîner rapidement la mort au milieu d'un cortège de symptômes nerveux, parmi lesquels les convulsions, l'hypothermie et l'hypotonie musculaire.

2° Une intoxication chronique, dont la caractéristique la plus originale est l'atteinte de la moelle osseuse et des éléments figurés du sang, en particulier des leucocytes, cette atteinte se traduisant soit par un effet de stimulation, soit au contraire par un effet de destruction, suivant les doses employées.

ÉTIOLOGIE

Nous examinerons successivement les causes prédisposantes, puis les causes déterminantes.

Causes prédisposantes. — On peut les grouper sous deux chefs: d'une part, les facteurs intrinsèques, d'autre part, les facteurs extrinsèques.

A) Parmi les facteurs intrinsèques, on est obligé d'accorder une grande place à la *prédisposition individuelle*.

L'intoxication ne frappe en effet que quelques individus, alors que d'autres, travaillant exactement dans les mêmes conditions, ne sont nullement atteints, les intoxiqués pouvant eux-même avoir séjourné de longues années dans l'atmosphère toxique, sans avoir été incommodés auparavant, tel le malade de LÉVY-BRUHL qui travaillait depuis douze ans dans le même atelier quand il fut intoxiqué.

Cette prédisposition est telle que HARRINGTON écrivait en 1917 que « l'intoxication par le benzol dépend uniquement d'une susceptibilité individuelle ou immunité naturelle ou acquise ». On peut remarquer d'ailleurs que les expérimentateurs ont rencontré des faits analogues chez les animaux (POLICARD et BERNHEIM).

Mais il ne faut pas confondre, dit CHAMBOVET, cette susceptibilité spéciale avec la plus ou moins grande sensibilité que possèdent les individus à l'égard des manifestations premières provoquées par l'inhalation des vapeurs de benzol, qui sont des troubles momentanés, disparaissant rapidement. Suivant CÆTTINGER, les accidents d'intoxication seraient même, au contraire, observés chez des individus qui avaient été très peu sensibles aux manifestations provoquées par les premières inhalations, fait que nous-mêmes avons relevé dans certaines de nos observations, particulièrement dans l'observation 2.

L'âge et le sexe semblent jouer un rôle très important: les jeunes sujets, et tout spécialement les femmes, montrent une susceptibilité plus grande vis-à-vis de l'intoxication. Aussi, est-ce la plupart du temps dans des ateliers où sont employées des jeunes filles qu'apparaissent de véritables épidémies d'intoxication benzolique. Citons ainsi les cas de SANTESSON, de SELLING et les nôtres. DELARUE, après une enquête dans quelques établissements industriels où l'on emploie le benzol, affirme que « le personnel féminin serait particulièrement sensible, surtout les jeunes filles ». Ajoutons d'ailleurs, sans vouloir faire de statistique, que, sur trente-trois cas d'intoxication relevés dans la littérature médicale, nous en avons trouvé vingt-quatre concernant des femmes contre neuf concernant des hommes. Sur seize cas mortels, nous avons noté dix femmes, la plupart âgées de moins de 20 ans. A cette liste, nous

pouvons adjoindre toutes nos observations qui concernent pour la plupart des jeunes femmes de 16 à 23 ans. Sur les huit cas mortels que comporta notre épidémie, deux seulement concernaient des hommes.

Un facteur d'aggravation important chez la femme, en plus du jeune âge, est constitué par l'état de grossesse qui, d'après FEIL, constitue une contrindication absolue au travail dans l'atmosphère toxique. A l'appui de cette opinion, signalons deux observations de BRINDEAU, dont l'une concerne un cas mortel, une de RIVET et GUÈDÉ, cas également mortel, et enfin une des nôtres, où la maladie restée latente jusque là, s'aggrava rapidement après l'accouchement et emporta la femme en quelques jours. A noter, du reste, que ce dernier cas est le seul, à notre connaissance où la grossesse fut menée à terme sans que l'enfant ait paru souffrir de la maladie de sa mère.

A quoi est due cette prédisposition remarquable du sexe féminin? Serait-ce simplement à une moindre résistance de l'organisme? Mais notre observation 2, par exemple, concernait une fille particulièrement vigoureuse. Ou bien est-elle due, comme le pense CHAMBOVET, au fait que « les organes hématopoiétiques étant au moment de la puberté le siège d'une activité anormale, seraient particulièrement sensibles à l'action de tout toxique agissant sur eux »? Il faut sans doute faire intervenir ici la notion du « sol hématique », suivant l'expression de P. EMILE-WEIL, et suspecter peut-être les trou-

bles endocriniens, surtout ovariens et thyroïdiens que cet auteur soupçonne à l'origine de l'hémogénie.

Cependant, d'autres facteurs semblent favoriser l'intoxication. L'alcoolisme notamment a été incriminé depuis longtemps et l'on comprend facilement qu'en diminuant la résistance du foie, il facilite beaucoup l'action du toxique sur l'organisme. GABALDA avait déjà remarqué que les ouvriers qui faisaient des excès de boisson semblaient plus sensibles aux vapeurs de benzol. Plus tard, DUGUET remarquait à son tour que ces vapeurs sont moins bien supportées le lundi, après les libations dominicales de certains ouvriers. DELARUE, enfin constate que les bons ouvriers, n'interrompant jamais leur travail à cause des maladies qu'ils ressentent, sont presque toujours des buveurs de lait.

On a signalé encore d'autres causes prédisposantes: les maladies respiratoires et en particulier la tuberculose qui réduit le champ de l'hématose, les néphrites qui gênent l'élimination du toxique, les maladies du cœur et du système nerveux (FEIL) et enfin l'obésité (SCHNEIDER).

Le plus souvent, les ouvriers s'accoutument rapidement aux petits malaises qu'occasionne au début le séjour dans une atmosphère chargée de vapeurs benzéniques. Cependant, fait également noté par BÉNECH, chez certains animaux d'expériences, on a remarqué que quelques sujets, loin de s'accoutumer au poison, pouvaient au contraire acquérir une hypersensibilité progressive.

B) Comme facteur extrinsèque, prédisposant à l'intoxication, un des plus importants est la mauvaise ventilation des ateliers où sont fabriqués ou bien employés les produits benzéniques. Cette mauvaise ventilation qui permet une accumulation des vapeurs toxiques dans l'air avait déjà été signalée en 1897, par SANTESSON. Nous la retrouvons, comme cause aggravante, dans notre épidémie.

Un autre facteur à considérer est la température extérieure: la volatilité du benzol est en effet accrue par la chaleur. Pour cette raison, FEIL conseille d'être d'autant plus attentif pendant les chaleurs et par les temps orageux.

Enfin, un séjour quotidien dans une atmosphère chargée de vapeurs de benzol, sera bien entendu, d'autant plus dangereux qu'il sera prolongé (c'est ainsi que les ouvrières de SANTESSON travaillaient 12 heures par jour dans l'atmosphère toxique).

Causes déterminantes. — Favorisée par les diverses conditions que nous venons d'énumérer, l'intoxication benzénique est avant tout une intoxication par inhalation. C'est sous la forme de vapeurs que le benzène, produit essentiellement volatil, se répand dans l'atmosphère des ateliers et pénètre dans l'organisme par la voie pulmonaire.

LEHMANN, faisant respirer à un Homme et à des Lapins un mélange d'air et de benzène, a constaté par des analyses de l'air expiré que l'homme absorbait de 80 à 84 % des vapeurs de benzène, tandis que le Lapin n'en absorbait que 50 %. Cette cons-

tation explique pour une certaine part la grande sensibilité de l'homme et la difficulté qu'ont rencontré les expérimentateurs pour reproduire chez les animaux la même intoxication que chez lui. .

L'inhalation d'une dose massive produit une intoxication aiguë, celle, quotidiennement répétée, de petites doses, comme il s'en trouve habituellement dans l'atmosphère des ateliers, engendre l'intoxication chronique.

Comme voie d'introduction secondaire, on signale généralement la voix cutanée. La pénétration par la peau serait possible particulièrement chez les ouvriers qui doivent plonger leurs mains dans des solutions benzéniques (opérations de dégraissage, etc.), surtout s'ils présentent des excoriations ou des gerçures. Cette voie a été employée expérimentalement avec succès par SANTESSON. D'autre part, on a cité des cas d'intoxication consécutifs à des frictions de benzène (GILIBERT, FRIEDIGER). Cependant, pour ce qui est de l'intoxication professionnelle, CHAMBOVET fait justement remarquer que les ouvriers qui trempent leurs bras dans ces solutions de benzène sont, de ce fait même, exposés à respirer des vapeurs abondantes, ce qui met au second plan cette absorption transcutanée.

Enfin, on peut rencontrer des cas d'intoxication par ingestion de benzène; mais il ne s'agit plus là d'intoxication professionnelle. Le plus souvent, c'est accidentellement que le toxique a été absorbé et il ne faut pas s'étonner que le cas se produise assez rarement en raison de l'odeur et de la saveur fortes

du benzène. Rappelons cependant les observations de PERRIN, FALK, ROSENTHAL, RACINE, SIMONIN, GUYOT, ROTH, la plupart concernant des enfants. Plus rarement, il s'agit d'un suicide (WICHERNE, KORBSH). Enfin, à l'heure actuelle, on peut trouver des cas d'intoxication par ingestion d'origine thérapeutique, à la suite du traitement de la leucémie myéloïde par le benzène. Dans ce traitement en effet le benzène est donné à des doses quotidiennes relativement élevées dont nous avons déjà signalé les dangers (NEUMANN, KORANYI, etc.).

En dehors de cette dernière éventualité, l'absorption par ingestion provoque une intoxication aiguë. On a d'ailleurs discuté sur la gravité comparée des voies gastrique et respiratoire et, contrairement à l'opinion de BURGI, qui prétendait que les cas d'ingestion étaient les plus dangereux, parce que le poison était plus concentré et pouvait agir plus vite, on a constaté (BÉNECH) que l'ingestion produisait l'intoxication plus lentement que l'inhalation.

Quoi qu'il en soit, l'intoxication professionnelle par le benzène est surtout une intoxication par inhalation. Sont donc exposés à cette intoxication d'une part les ouvriers qui travaillent à la préparation du benzène ou du benzol: distillation du charbon et du goudron, rectification du benzol, d'autre part, ceux qui emploient le benzène ou plutôt les benzols 1° comme solvant: dégraissage des étoffes, industrie du caoutchouc et des imperméables gommés, peinture et laques, etc.; 2° comme produit chimique: fabrication du nitrobenzène, des phénols, de

l'aniline, des produits pharmaceutiques, des parfums, des explosifs, etc.; 3° comme combustible (DUVOIR).

Mais ce sont les ateliers où le benzol est employé comme solvant des colles de caoutchouc et des vernis qui semblent offrir le plus de danger d'intoxication pour les ouvriers: l'évaporation du benzol y est en effet nécessaire pour le succès des opérations industrielles qui y sont effectuées. C'est ainsi que notre épidémie est apparue dans un atelier de caoutchoutage d'une manufacture de chaussures, où les ouvrières utilisaient un adhésif solubilisé dans le benzol, et où l'évaporation de ce benzol était une condition inévitable de l'achèvement du travail. Les épidémies de SANTESSON et de SELLING étaient déjà apparues dans des conditions analogues: il s'agissait en effet d'ouvrières utilisant dans un cas une colle au benzol dans une fabrique de pneus et employant dans l'autre un vernis dans une fabrique de bidons d'étain.

ÉTUDE CLINIQUE

Historique. — Longtemps on se préoccupa assez peu de la toxicité des benzols et de la benzine chez l'Homme, bien que l'usage industriel de ces produits se fût répandu assez rapidement. En 1868, à l'article « benzine », dans le Dictionnaire Encyclopédique des Sciences médicales, FONSSAGRIVES ne consacre que quelques lignes à la toxicologie de ce produit: « Sa toxicité, dit-il, doit être envisagée à deux points de vue différents; ou bien elle agit en produisant par suite de son ingestion, des accidents d'empoisonnement aigu, ou bien, répandue en vapeurs dans l'atmosphère, et inhalée d'une façon habituelle, elle produit du côté des centres nerveux, ces accidents variés que l'on attribue à la respiration des essences ». Il ajoute: « Je ne sache pas que des observations directes aient été faites sur l'état de santé des ouvriers, qui préparent et manipulent la benzine, mais l'analogie permet de penser que ces travaux doivent avoir un caractère marqué d'insalubrité ».

Cependant, PERRIN, en 1860, avait déjà noté des troubles nerveux chez les ouvriers qui manipulent la benzine. GABALDA, en 1879, fit les mêmes constata-

tions et consacra sa thèse à ce sujet, à propos d'une observation de GUYOT.

Mais ce n'est qu'en 1897 que SANTESSON (de Stockholm) rapporta au Congrès de Moscou neuf cas, dont quatre mortels, d'intoxication chronique par les vapeurs de benzol, à forme d'anémie grave, avec purpura hémorragique. Ces cas avaient été observés dans une fabrique de pneus d'Upsala où des ouvrières étaient employées dans un atelier mal ventilé, pendant 12 heures chaque jour, utilisant une solution de caoutchouc dans du benzol brut. SANTESSON fit de cette forme d'intoxication une excellente description clinique où il ne manque que l'étude détaillée des éléments figurés du sang.

La même année, LENOIR et CLAUDE rapportèrent également une observation d'intoxication chronique mortelle analogue chez un teinturier.

Ces publications passèrent à peu près inaperçues, à ce point que, en 1904, PROUST, bien que décrivant plus loin plusieurs formes d'intoxication par ce produit, pouvait écrire dans son *Traité d'hygiène*, que « la benzine ne saurait être considérée comme une substance toxique. On ne remarque pas de troubles sérieux chez les ouvriers exposés à absorber des vapeurs de benzine ».

Cependant, au cours de ces trente dernières années, des cas relativement nombreux d'intoxication chronique furent publiés, ainsi que d'importants travaux expérimentaux dont nous avons déjà parlé. Parmi les principaux, il faut citer tout d'abord ceux de BARKER et SELLING (de Baltimore) en 1911,

puis, en France, ceux de FLANDIN et ROBERTI, de CHAMBOVET en 1922, de FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL en 1924, de RIVET et GUÈDÉ, de LAIGNEL-LAVASTINE en 1928, etc., et enfin de nombreuses publications étrangères.

L'étude de l'ensemble de ces observations, auxquelles nous en ajoutons toute une série de nouvelles, permet désormais de décrire avec précision les diverses formes cliniques que peut affecter l'intoxication par le benzène, la benzine et les benzols et de mettre en relief le danger que comporte pour les ouvriers l'utilisation de certains de ces produits.

Dernièrement certains auteurs, parmi lesquels FEIL, ont même pu décrire séparément un benzinisme et un benzolisme professionnels. Nous avons déjà cité les raisons qui justifient pleinement cette manière de voir à laquelle nous ne pouvons que nous associer. Nous avons vu particulièrement que les travaux expérimentaux modifiaient parfaitement de leur côté cette distinction. Cependant, étant donné qu'il s'agit surtout d'une différence de gravité, le tableau clinique restant très voisin, nous nous contenterons d'une seule description, en ayant soin de signaler, chemin faisant, ce qui est plus particulièrement le propre du benzinisme d'une part, et du benzolisme d'autre part.

Symptomatologie. — Nous ferons d'abord une description rapide de l'intoxication aiguë, puis nous nous attacherons ensuite plus particulièrement à décrire les diverses formes de l'intoxication chroni-

que, en nous appuyant sur les observations que nous avons trouvées dans la littérature et surtout sur la belle série de celles que nous avons eu l'occasion de recueillir au cours de notre année d'internat, dans le service de M. le Professeur ETIENNE.

INTOXICATION AIGUE

L'intoxication aiguë est consécutive à l'absorption d'une quantité massive de poison; mais les symptômes diffèrent suivant que celui-ci a été absorbé par la bouche, ou bien inhalé.

1° *Intoxication par ingestion.* — Nous avons déjà signalé que cette forme d'intoxication, assez rare, concernait le plus souvent des enfants ayant absorbé accidentellement de la benzine ou du benzol.

Immédiatement après l'absorption du toxique, le malade perçoit une sensation de brûlure à l'estomac; la déglutition devient douloureuse et le plus souvent, des vomissements apparaissent. Puis, une faiblesse extrême est ressentie; la respiration devient dyspnéique en même temps que le visage et les extrémités se cyanosent. Le pouls devient faible et rapide. Les pupilles sont en myosis, parfois en mydriase (SPURR, KORBSH). Peu à peu, le coma apparaît et le malade tombe en hypothermie. Si la dose est mortelle, la mort survient en quelques heures, « par défaillance cardiaque » (KÉLINACK), sinon les symptômes s'amendent peu à peu et le malade reprend connaissance, tandis que le toxique s'élimi-

ne par les différents émonctoires : on peut trouver de l'albumine dans les urines et l'haleine exhale une forte odeur de benzène. On peut observer une éruption polymorphe prurigineuse (SIMONIN), un catarrhe des muqueuses respiratoire et intestinale, puis tout rentre dans l'ordre ; il ne reste qu'un peu de petitesse du pouls et de diarrhée (CHAMBOVET).

Quand la quantité absorbée a été moins importante, on peut observer seulement un état d'ébriété avec troubles de l'équilibration, céphalées, délire gai, suivi d'une sensation de courbature (PERRIN).

D'une façon générale, dit BALTHAZARD, l'ingestion de benzène est moins dangereuse que l'inhalation, car l'absorption se fait beaucoup plus lentement ; aussi, est-il utile, même plusieurs heures après l'ingestion, de provoquer des vomissements qui éliminent encore du benzène non absorbé.

2° *Intoxication par inhalation.* — Elle peut, suivant la dose de vapeurs toxiques inhalées, affecter une forme légère ou bien une forme grave, voire même foudroyante.

Dans la forme légère, l'intoxication débute par un état d'ivresse euphorique bruyante, « la victime rit aux éclats, chante, gesticule », (CHAMBOVET). On observe des nausées, des vomissements, des vertiges, une sensation de malaise général, tous phénomènes qui disparaissent rapidement si le sujet est éloigné de l'atmosphère toxique.

A un degré encore moindre, on peut simplement observer des céphalées plus ou moins violentes,

distinguer, aux deux extrêmes, une forme légère et une forme grave, tous les intermédiaires étant possibles. Il n'en est de meilleure preuve que les observations que nous apportons où, suivant les sujets, la maladie a affecté une gravité très différente amenant rapidement la mort des uns, alors qu'elle ne provoquait chez les autres que quelques troubles bénins.

Ajoutons dès maintenant que, tandis que la benzine semble provoquer uniquement des intoxications légères, c'est surtout le benzol qui est responsable des formes graves.

1° *Signes cliniques*

A) *Forme légère.* — Elle est constituée par un ensemble de symptômes cliniques qu'ETIENNE MARTIN et CHAMBOVET ont appelé « les petits signes du benzénisme ». Ces symptômes ont été notés par tous les auteurs qui ont eu l'occasion de faire des enquêtes sur le personnel des usines où l'on fait un usage courant des produits benzéniques (CHAMBOVET, DELARUE, AGASSE-LAFOND, HEIM et FEIL). Nous les retrouvons dans certaines de nos observations, notamment dans les observations 3 à 12.

Les premiers symptômes apparaissent après un séjour variable dans l'atelier, pouvant aller de quelques semaines à quelques mois. On peut les classer en : troubles digestifs ; troubles nerveux ; troubles hématiques. Suivant les cas, on trouvera chez un

même sujet soit l'ensemble de cette symptomatologie, soit un symptôme prédominant, ce qui pourrait permettre de décrire plusieurs formes cliniques, digestive, nerveuse et hématique.

a) Troubles digestifs. — Très fréquents, ils sont caractérisés par : la congestion de la muqueuse buccale et en particulier des gencives (chez la moitié des ouvriers examinés par FEIL), par l'odeur benzénique de l'haleine avec éructations pouvant persister plusieurs jours après la cessation du travail (83 % des cas de FEIL), enfin par de l'anorexie, des nausées et des crampes gastriques (40 %). La constipation serait fréquente (CHAMBOVET, FEIL).

Chez la plupart de nos malades, nous avons constaté une inappétence marquée, accompagnée chez certains de troubles dyspeptiques sans caractère particulier (Obs. 9), qu'il était évidemment difficile de rapporter d'emblée à leur cause véritable.

b) Troubles nerveux. — Encore plus fréquents que les troubles digestifs, les plus communs sont les céphalées frontales et temporales, récidivant fréquemment et persistant parfois plusieurs jours sans discontinuer (Obs. 3, 5, 6, 9, 10, 11); les vertiges avec sensation d'ivresse : « Il me semblait être saouïle », disait une de nos malades (Obs. 3); les crampes et les fourmillements dans les membres inférieurs, avec sensation de froid (HADEN); l'irritabilité du caractère et la perte de la mémoire signalées depuis longtemps par GABALDA, puis CHAMBO-

VET; enfin l'asthénie générale que l'on retrouve à peu près dans tous les cas.

Dans la moitié des cas, FEIL dit avoir noté l'abolition du réflexe pharyngé et l'exagération des réflexes rotuliens. Certains auteurs auraient observé du tremblement des mains et de la langue, mais il semble que de ce symptôme doive être rattaché plutôt à l'alcoolisme ou au nervosisme des jeunes ouvrières qu'à l'action du benzène.

Plus réelles paraissent être les polynévrites, localisées aux membres inférieurs, étudiées par SOUPAULT et FRANÇAIS, DUFOUR, encore que pour l'ensemble de nos cas, c'est à peine si nous avons noté une ou deux fois une simple exagération des réflexes rotuliens.

De même la névrite retrobulbaire, observée par HADEN et PETERS, nous semble être une rareté, si toutefois elle existe vraiment.

c) Troubles hématiques. — Ils constituent, à notre avis, l'élément le plus caractéristique de l'intoxication benzénique chronique et passent au premier plan dans la forme grave que nous décrirons tout à l'heure. Ils sont constitués essentiellement par une anémie spéciale, accompagnée d'un syndrome hémorragique et parfois d'un ictère hémolytique.

I. L'anémie est plus ou moins marquée. C'est généralement une anémie moyenne, caractérisée cliniquement par la pâleur des téguments et des muqueuses, de la dyspnée et de la fatigue générale.

Nous en étudierons plus loin les caractéristiques hématologiques.

II. Les hémorragies s'observent dans la plupart des cas. Ce sont d'abord des hémorragies cutanées : pétéchie et échy-moses, souvent très discrètes, constituées seulement par deux ou trois éléments à chaque poussée (Obs. 3, 4, 5, 6, 8, 10). Ce purpura peut donc très facilement passer inaperçu du malade et même du médecin, et exige, pour être décelé, une inspection soigneuse et répétée de toute la surface des téguments.

Les hémorragies muqueuses sont également très fréquentes. Ce sont surtout des épistaxis (Obs. 4, 8, 12) et des gingivorragies (Obs. 5, 6, 7, 10) répétées, plus ou moins abondantes, survenant sans cause ou pour les causes les plus minimes. Les gencives présentent souvent un liseré bleuâtre pseudoscorbutique (CHAMBOVET).

Chez la femme, les métrorragies affectent une fréquence remarquable que l'on retrouve dans la plupart de nos observations. Les règles ont une durée plus grande qu'avant le séjour dans l'atmosphère toxique; elles persistent pendant huit à dix jours au lieu de trois ou quatre. Elles sont beaucoup plus abondantes, s'accompagnant de l'élimination de caillots et plus fréquentes, revenant deux fois dans le mois. Nous avons noté de telles métrorragies dans huit de nos observations, sans aucune cause locale qui puisse les expliquer.

Cette tendance à saigner facilement peut être mise en évidence artificiellement par les moyens habi-

tuels employés pour rechercher la fragilité vasculaire, et notamment par le signe du lacet: l'application d'un garrot pendant quelques minutes sur le bras fait apparaître au niveau de la striction et en-dessous d'elle un piqueté hémorragique.

Par ailleurs, on ne retrouve nullement dans les antécédents des malades avant leur séjour dans l'atelier de signes de diathèse hémorragique.

III. Enfin, on peut observer un ictère hémolytique plus ou moins marqué, se traduisant par la teinte jaune des téguments et surtout des conjonctives. Cet ictère a été particulièrement net dans notre observation 4, où il est apparu, tandis que les globules rouges passaient de 4.740.000 à 2.420.000. On peut noter une légère hypertrophie de la rate et la présence d'urobiline dans les urines (SCHNEIDER).

Ces symptômes continuent à être observés longtemps après que le malade a été soustrait à l'action du toxique. D'une façon habituelle, les hémorragies continuent encore plusieurs mois après et l'anémie est extrêmement longue à disparaître. Si l'intoxication a été profonde, on observe même souvent une aggravation tardive et brutale pouvant rapidement transformer le pronostic. C'est ainsi que dans nos observations 4 et 6, nous avons assisté à des chutes impressionnantes des globules rouges, un mois et un mois et demi après la cessation du travail: dans l'observation 4, la numération qui montrait 4 millions 740.000 globules le 26 mai n'en montrait plus que 2.750.000 le 7 juin; de même dans l'observation 6, le 15 juin: 4.560.000 globules; le 4 juillet: 2.500.000

Quand la substance inhalée est une benzine de pétrole (cas de CHAMBOVET), les symptômes restent généralement tels que nous venons de les décrire et l'intoxication prend rarement une allure plus grave : troubles digestifs, céphalées, vertiges, anémie légère ne mettant en aucun moment la vie du sujet en danger. Mais, quand il s'agit d'un benzol et, à plus forte raison d'un benzène presque pur comme dans nos observations, on peut se trouver en présence d'une maladie beaucoup plus grave, telle que nous allons maintenant la décrire.

B) *Forme grave.* — Cette forme grave offre les signes d'une anémie aplastique hémorragique, où dominant tantôt le syndrome d'anémie pernicieuse, tantôt le syndrome de purpura hémorragique aigü. Elle peut succéder à la forme légère ou bien se manifester d'emblée avec toute sa gravité.

Une de ses caractéristiques les plus évidentes, sur laquelle nous ne saurions trop insister, est l'allure extrêmement sournoise qu'elle affecte parfois dans son début, la période d'incubation étant aussi latente que celles des maladies infectieuses. Les sujets qu'elle frappe avec le plus de virulence ne sont pas en effet, comme nous l'avons déjà dit, ceux qui manifestent pour les vapeurs benzéniques cette intolérance qui rend pénible à certains, dès les premiers jours, le séjour dans l'atmosphère toxique. Les malades les plus gravement atteints n'ont souvent pas présenté le moindre malaise avant que se développe chez eux l'intoxication mortelle. Quant à la prédis-

position individuelle et la sensibilité particulière du sexe féminin, nous avons déjà assez longuement insisté sur elles, pour ne pas avoir besoin d'y revenir ici.

Les premières manifestations de l'intoxication sont parfois extrêmement frustes: ainsi, dans notre observation 2, la malade, dès qu'elle eût constaté sur son corps la présence de deux ou trois pétéchies, (qu'elle recherchait soigneusement par une inspection quotidienne de ses téguments, connaissant la mauvaise réputation de ce symptôme) cessa immédiatement son travail. Et ce n'est que quinze jours après que la maladie s'aggrava soudain, alors que rien ne pouvait le faire prévoir. Dans une autre de nos observations, c'est seulement après l'accouchement que la maladie, latente jusque là, se déclara subitement et entraîna la mort en quelques jours.

D'autres fois, l'affection se manifeste d'emblée par des symptômes de la plus haute gravité, comme dans notre observation 1, simulant à s'y méprendre une maladie infectieuse analogue au purpura fulminans de HENOCHE.

A la période d'état, à côté d'un cortège de symptômes nerveux tels qu'une asthénie intense et progressive, des céphalées (Obs. 1 et 2), les faits dominants sont d'une part l'anémie et les hémorragies, plus marquées que dans la forme légère, et d'autre part la fièvre.

a) L'anémie est ici une anémie intense, souvent extrême, réalisant le tableau de l'anémie pernicieuse. Les téguments sont d'une pâleur cireuse donnant

au malade un aspect cadavérique; les muqueuses sont complètement décolorées.

En même temps, on observe tous les signes généraux qui accompagnent les grandes anémies: asthénie, vertiges, dyspnée, léger œdème malléolaire. Le pouls est petit et rapide, surtout au moment des poussées fébriles. A l'auscultation du cœur, on entend souvent des souffles anémiques. La tension artérielle est basse (la maxima est descendue à 9 dans notre observation 2).

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé l'achylie qui accompagne habituellement les anémies pernicieuses biermeriennes et que P. EMILE-WEIL a signalée dans une observation.

On peut observer un ictère hémolytique léger accompagnant la chute rapide des globules (Obs. 1; LAUNOY et LÉVY-BRUHL).

Enfin, certains auteurs ont observé un syndrome neuro-anémique fruste, caractérisé surtout par la vivacité des réflexes rotuliens et par une trépidation épileptoïde bilatérale, sans signe de Babinski (FAURE-BEAULIEU, LAIGNEL-LAVASTINE). Il ne faut sans doute voir là qu'une manifestation banale de l'anémie, indépendante de l'action spécifique du benzène. Les examens histologiques de la moelle épinière, dans ces cas, n'ont du reste rien montré de spécial.

Ajoutons que cette anémie peut dominer le tableau clinique et ne s'accompagner que de minimes hémorragies, ce qui prouve bien par conséquent qu'elle ne doit pas être considérée comme une ané-

mie secondaire due à d'abondantes pertes de sang, mais comme une anémie primitive due à l'action directe du toxique.

Cependant, nous n'avons pas trouvé d'observation probante où le syndrome anémique soit resté absolument isolé sans aucune manifestation hémorragique.

b) Les hémorragies présentent les mêmes caractères que dans la forme précédente et n'en diffèrent que par leur gravité. Ce sont d'une part des hémorragies cutanées, et d'autre part des hémorragies muqueuses. Suivant les cas ce sont les unes, ou bien les autres qui dominent le tableau clinique.

Tantôt c'est le purpura qui passe au premier plan: de nombreuses pétéchies, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, sont parsemées sur toute la surface du corps. A côté apparaissent également de plus ou moins vastes ecchymoses, sous l'influence du moindre traumatisme: injection sous-cutanée, striction d'une jarretière (Obs. 1). Ces taches sont de couleur variable avec leur ancienneté, passant successivement du rouge au violet foncé et au jaune verdâtre.

Tantôt, ce sont les hémorragies muqueuses qui l'emportent, plus abondantes et plus graves que dans les cas précédemment décrits. Ici encore, ce sont surtout les épistaxis et les gingivorragies et, chez la femme, les métrorragies que l'on rencontre le plus souvent: épistaxis abondantes, incoercibles, difficilement tarées par les tamponnement et les cautérisations (RIVET et GUÈDE); gingivorragies

s'accompagnant d'un état pseudoscorbutique de la muqueuse avec saignement continu en nappe et parfois ulcérations de la voûte palatine et des piliers (SELLING, DELARUE).

Les règles semblent jouer un rôle aggravant tout particulier : dans la plupart des cas en effet, l'hémorragie physiologique constitue en quelque sorte un point d'appel pour l'hémorragie pathologique et c'est ainsi que l'on voit apparaître des écoulements interminables, accentuant l'anémie et contribuant sérieusement à aggraver le cas. SANTESSON avait déjà remarqué cette recrudescence de la gravité de la maladie au moment de la menstruation. Notre observation 2 en constitue un bel exemple.

Enfin, on a vu également des hématomèses (Obs. 1), des hématuries, des hémorragies intestinales, des hémoptysies (FLANDIN et ROBERTI) et des hémorragies rétinienne, sous forme d'un piqueté hémorragique peripapillaire (SELLING, BRINDEAU), ou de vastes taches occupant une grande surface de la rétine et s'accompagnant d'une diminution très marquée de l'acuité visuelle (Obs. 13).

c) La fièvre peut s'allumer brusquement (Obs. 1) et monter à 39° et même 41° (SANTESSON, FLANDIN et ROBERTI). Elle semble à peu près constante dans les cas sérieux. Faut-il l'attribuer, comme SANTESSON, à la résorption d'hématomes? ou bien ne serait-elle pas due plutôt à l'intensité du processus hémolytique? Dans notre observation 2, l'autopsie n'a mis en évidence en effet aucun hématome susceptible d'expliquer l'ascension de la température? C'est

là en tout cas un signe qu'il importe de bien connaître, car il ne manque pas d'aiguiller le diagnostic dans une fausse voie, en faisant soupçonner une infection, comme cela s'est produit dans notre première observation. Par ailleurs cette fièvre essentiellement irrégulière, ne présente aucun caractère original.

En résumé, cette forme grave est donc caractérisée avant tout par un syndrome d'anémie hémorragique fébrile, d'allure aiguë, dont nous allons étudier maintenant les caractéristiques hématologiques.

2° Signes hématologiques

Nous étudierons successivement :

- a) Les globules rouges.
- b) Les globules blancs.
- c) Les plaquettes et la coagulation.

a) Les globules rouges sont, dans la majorité des cas, diminués de nombre. Il s'agit d'une anémie légère ou moyenne, entre 4.000.000 et 2.500.000, dans les cas bénins que nous avons groupés sous le nom de forme légère; d'une anémie grave, entre 2.000.000 et 1.000.000, dans les cas sérieux (1 million 110.000 dans notre observation 2). Mais, la déglobulisation peut être encore plus intense, surtout dans les jours qui précèdent la mort: 700.000 dans un cas de LAIGNEL-LAVASTINE; 600.000 dans un cas de SELLING. Nous avons déjà signalé la rapidité avec laquelle pouvait apparaître la chute du

nombre des globules: de 2.110.000 à 774.000 en trois jours dans un cas de FLANDIN.

La valeur globulaire, d'après FAURE-BEAULIEU, est en règle générale supérieure à l'unité. Ceci semble vrai pour les cas graves: dans notre observation 2, nous avons trouvé en effet une valeur globulaire égale à 2, à l'échelle de Tallqwist. Mais, le plus souvent, la diminution de l'hémoglobine est parallèle à celle des globules rouges et la valeur globulaire reste sensiblement voisine de l'unité.

L'anisocytose et la poïkilocytose sont absentes ou peu marquées. Elles n'ont été signalées dans aucun de nos cas, et tous les auteurs s'accordent pour classer l'anémie benzénique parmi les anémies aplastiques. Les formes jeunes ne se rencontrent pour ainsi dire pas: les hématies nucléées sont très inconstantes: une fois sur cinq examens de FAURE-BEAULIEU. Les organes hématopoiétiques, moelle osseuse et rate, semblent sidérés par le toxique et restent longtemps incapables de la moindre réaction.

La résistance globulaire aux solutions de chlorure de sodium ne nous a pas semblée modifiée: le début de l'hémolyse, avec des globules déplasmatisés s'est montré avec des solutions à 4,5 pour mille; l'hémolyse était totale à 3 pour mille. Mais il serait sans doute intéressant d'étudier *in vitro* l'action hémolytique du benzène et d'autre part de rechercher les autoleucolysines que les expérimentateurs ont, comme nous l'avons vu, mis en évidence dans le sérum sanguin des animaux intoxiqués.

b) Les globules blancs, sauf au début de la maladie où l'on observe une légère polynucléose réactionnelle (Obs. 8, 11), sont ensuite toujours très diminués en nombre: ce fait avait été remarqué en 1909 par SELLING et nous avons résumé plus haut les beaux travaux expérimentaux qui lui furent suggérés par cette constatation.

La leucopénie peut atteindre des chiffres extrêmement bas: 600 leucocytes par mm. cube dans le cas de LAIGNEL-LAVASTINE, 1.780 dans celui de FAURE-BEAULIEU, 1.250 dans notre observation 2. SELLING a même observé une leucopénie à 140 chez une de ses malades. Ces chiffres bas correspondent aux formes sévères. Dans les formes légères, la leucopénie est moins marquée, bien qu'évidente le plus souvent: elle oscille entre 2.500 et 4.500. Mais il faut remarquer que le chiffre des globules blancs ne montre pas dans ses variations de parallélisme constant avec celui des globules rouges.

La caractéristique de cette leucopénie est de se produire surtout aux dépens des polynucléaires; il en résulte une inversion de la formule leucocytaire. Dans la majorité des cas, le chiffre des polynucléaires ne dépasse pas 50 et même 40 %.

On peut même rencontrer une véritable agranulocytose, ou pour employer un terme plus exact, une véritable aleucie hémorragique, avec chute extrême des polynucléaires: 5 et 2 % dans un cas mortel de FLANDIN (hypoleucie de Merklen et Israël).

Dans les formes légères, cette leucopénie est moins intense; par contre on rencontre souvent une

augmentation du nombre des éosinophiles. D'après AGASSE-LAFOND et HEIM cette éosinophilie est « précoce, modérée, non constante, stationnaire et disparaît en quelques semaines quand le sujet n'est plus soumis aux vapeurs toxiques ». Dans nos observations, nous l'avons rencontrée plusieurs fois; son chiffre moyen était de 6 à 7 %, mais nous l'avons vu s'élever à 15 % (Obs. 6). Elle peut persister plusieurs mois après la cessation du travail et marquer même une tendance à l'accentuation, comme le prouve notre observation 3. Il faut la considérer sans doute comme une réaction de défense de l'organisme contre le toxique.

Quant à la proportion des lymphocytes, des grands et des moyens mononucléaires, elle apparaît trop variable pour que l'on puisse fixer des chiffres. Ce sont, comme l'a montré SELLING, les éléments les plus résistants à l'action du toxique.

Enfin, pas plus que dans les globules rouges on ne trouve de formes jeunes. Les myélocytes, quand il en existe, sont toujours très peu abondants (de 2 à 8 %).

Par contre, en opposition avec ces faits, il faut mentionner que certains auteurs (DELORME et BORGOMANO, P. EMILE-WEIL) ont publié des observations de leucémie aiguë et de leucémie myélogène qu'ils ont rattachées à l'intoxication benzénique, invoquant comme pathogénie l'action stimulatrice initiale des petites doses de benzène, telle qu'elle a été mise en évidence par les expérimentateurs.

Les observations publiées sur ce sujet sont encore

trop peu nombreuses pour que des conclusions définitives puissent en être tirées; mais de tels faits apparaissent dès maintenant comme très importants au point de vue théorique puisqu'ils permettent de mieux pénétrer le mécanisme intime de l'action toxique du benzène sur le sang et les organes hématopoïétiques, BORGOMANO n'était pas arrivé expérimentalement à reproduire chez l'animal la leucémie qu'il avait observée chez l'Homme, mais nous avons vu que LIGNAC, au cours de patients travaux avait fini par en provoquer un cas chez la Souris blanche.

Dans le même ordre d'idées P. EMILE-WEIL et LACASSAGNE ont observé deux Ingénieurs intoxiqués par le thorium, mourant à vingt-quatre heures d'intervalle, l'un d'anémie pernicieuse, l'autre de leucémie myélogène aiguë massive, ce qui les amène à considérer que le benzol est capable, suivant la dose et la susceptibilité des sujets, soit des processus aplastiques (anémies pernicieuses, états hémorragiques), soit des processus hyperplasiques (leucémies lymphatique et myélogène).

Cependant l'étude des nombreux cas d'une « épidémie » comme celle que nous rapportons montre que le moins qu'on puisse dire est que, en règle générale, le benzol provoque avec une prédilection marquée des processus aplastiques, les formes hyperplasiques restant l'exception.

c) La coagulation sanguine présente aussi de fréquentes anomalies dans l'intoxication benzénique.

Le temps de saignement, normal dans les formes légères, peut être extrêmement prolongé dans cer-

tains cas graves. Nous l'avons vu durer plusieurs heures dans notre observation 1.

Le temps de coagulation hors des vaisseaux est en général, lui aussi, plus ou moins prolongé: quinze minutes en moyenne dans nos observations, deux heures dans le cas de FAURE-BEAULIEU; mais il peut rester normal même dans les cas graves. Dans l'observation 2, nous avons vu la coagulation devenir explosive après quelques injections d'extraits de plaquettes.

La plupart du temps, le caillot ne se rétracte pas ou se rétracte mal, ce qui traduit l'action du toxique sur les hémato blasts. Les auteurs qui ont étudié ces éléments dans l'intoxication benzénique ont en effet souvent constaté une thrombopénie manifeste: 114.000 (SCHNEIDER). 42.000 (LAIGNEL-LAVASTINE), ou même l'absence totale de plaquettes (SELLING). Dans d'autres cas, il pourrait y avoir altération des plaquettes sans diminution de leur nombre, suivant l'hypothèse de HAYEM et GLANZMANN: thrombasthénie.

En résumé, les altérations sanguines de l'intoxication benzénique se traduisent principalement par une anémie aplastique avec leucopénie et troubles de la coagulation.

EVOLUTION - PRONOSTIC

En ce qui concerne l'intoxication aiguë, nous avons vu que le pronostic était toujours extrêmement grave: la mort survient rapidement dans de

trop peu nombreuses pour que des conclusions définitives puissent en être tirées; mais de tels faits apparaissent dès maintenant comme très importants au point de vue théorique puisqu'ils permettent de mieux pénétrer le mécanisme intime de l'action toxique du benzène sur le sang et les organes hématopoïétiques, BORGOMANO n'était pas arrivé expérimentalement à reproduire chez l'animal la leucémie qu'il avait observée chez l'Homme, mais nous avons vu que LIGNAC, au cours de patients travaux avait fini par en provoquer un cas chez la Souris blanche.

Dans le même ordre d'idées P. EMILE-WEIL et LACASSAGNE ont observé deux Ingénieurs intoxiqués par le thorium, mourant à vingt-quatre heures d'intervalle, l'un d'anémie pernicieuse, l'autre de leucémie myélogène aiguë massive, ce qui les amène à considérer que le benzol est capable, suivant la dose et la susceptibilité des sujets, soit des processus aplastiques (anémies pernicieuses, états hémorragiques), soit des processus hyperplasiques (leucémies lymphatique et myélogène).

Cependant l'étude des nombreux cas d'une « épidémie » comme celle que nous rapportons montre que le moins qu'on puisse dire est que, en règle générale, le benzol provoque avec une prédilection marquée des processus aplastiques, les formes hyperplasiques restant l'exception.

c) La coagulation sanguine présente aussi de fréquentes anomalies dans l'intoxication benzénique.

Le temps de saignement, normal dans les formes légères, peut être extrêmement prolongé dans cer-

tains cas graves. Nous l'avons vu durer plusieurs heures dans notre observation 1.

Le temps de coagulation hors des vaisseaux est en général, lui aussi, plus ou moins prolongé: quinze minutes en moyenne dans nos observations, deux heures dans le cas de FAURE-BEAULIEU; mais il peut rester normal même dans les cas graves. Dans l'observation 2, nous avons vu la coagulation devenir explosive après quelques injections d'extraits de plaquettes.

La plupart du temps, le caillot ne se rétracte pas ou se rétracte mal, ce qui traduit l'action du toxique sur les hémato blasts. Les auteurs qui ont étudié ces éléments dans l'intoxication benzénique ont en effet souvent constaté une thrombopénie manifeste: 114.000 (SCHNEIDER). 42.000 (LAIGNEL-LAVASTINE), ou même l'absence totale de plaquettes (SELLING). Dans d'autres cas, il pourrait y avoir altération des plaquettes sans diminution de leur nombre, suivant l'hypothèse de HAYEM et GLANZMANN: thrombasthénie.

En résumé, les altérations sanguines de l'intoxication benzénique se traduisent principalement par une anémie aplastique avec leucopénie et troubles de la coagulation.

EVOLUTION - PRONOSTIC

En ce qui concerne l'intoxication aiguë, nous avons vu que le pronostic était toujours extrêmement grave: la mort survient rapidement dans de

nombreux cas, quel que soit le toxique absorbé, benzine ou benzol. Malgré tout la guérison est possible, et nous en avons déjà étudié les circonstances.

Quant à l'intoxication chronique, les faits cliniques que nous venons de décrire montrent que, dans l'établissement du pronostic, il faut faire intervenir plusieurs notions, en particulier celles de la nature du toxique, du terrain et de l'intensité de l'intoxication.

En premier lieu, la nature de l'agent toxique doit être déterminée avec soin : la benzine en effet donne habituellement une intoxication peu grave, où dominent avec de légers troubles digestifs et nerveux une légère tendance aux hémorragies, disparaissant assez rapidement quand le malade est soustrait à l'agent nocif.

Le benzol au contraire est responsable des formes les plus graves : quand il est en cause, le pronostic doit toujours être réservé. Nous avons vu en effet que les cas les plus sérieux se présentaient souvent au début avec une apparence bénigne alors qu'ils commençaient seulement tardivement, plusieurs semaines après la cessation du travail, à évoluer vers une issue fatale.

En ce qui concerne le terrain, nous avons déjà envisagé, à propos de l'étiologie, la gravité spéciale que présente l'intoxication chez les jeunes femmes, chez les femmes enceintes, chez les alcooliques et chez certains individus débilités.

Au point de vue clinique, l'apparition de la fièvre, l'intensité du purpura et des hémorragies sont tou-

jours les signes d'une atteinte des plus inquiétantes.

Enfin, l'examen hématologique, quand il montrera une anémie extrême, avec une grosse leucopénie, assombrira toujours le pronostic; il semble en effet que la chute des leucocytes au-dessous de 1.500 par millimètre cube de sang soit la marque d'un pronostic fatal (FAURE-BEAULIEU, FEIL). Elle traduit en même temps que la destruction massive des globules circulants une véritable sidération de l'hématopoïèse.

Quand la guérison doit survenir, la disparition des signes cliniques ne sera que lentement progressive et le retour à la normale de la formule sanguine exigera de longs mois.

Au début de l'affection, il faudra toujours se garder de porter un pronostic par trop favorable, même devant des signes minimes. Chez la femme, il sera prudent d'attendre que le cap dangereux des règles soit franchi: nos observations montrent nettement que c'est souvent à cette époque que, chez les ouvrières, l'intoxication prend soudain une allure beaucoup plus grave. De même, le choc et les hémorragies d'un accouchement joueront le même rôle aggravant.

De toute façon, le fait dominant dans l'évolution de la maladie sera la persistance des symptômes très longtemps après la cessation du travail: six mois après dans les observations 3 et 8, un an dans l'observation 9 persistent des pétéchie, des gingivorragies et des règles anormalement abondantes.

D'autre part, dans un cas qui guérit, il ne faudra

pas oublier que RUSK en 1914, CAMP, BAUMGARTNER, JONES et SIMONDS en 1915, HEKTOEN en 1916 ont montré que chez l'animal, l'intoxication benzénique s'accompagnait d'une diminution de la résistance aux infections, se traduisant particulièrement par la baisse de production des anticorps et de l'activité phagocytaire des leucocytes. C'est ainsi que l'on peut se demander jusqu'à quel point la poussée de tuberculose pulmonaire observée après l'intoxication dans notre observation 8 n'a pas été favorisée par la moindre résistance de l'organisme intoxiqué.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'intoxication benzénique est loin d'être toujours facile. Dans les cas d'intoxication aiguë, la connaissance des anamnestiques et la constatation d'une haleine sentant fortement le benzène suffiront généralement à l'établir avec rapidité.

Mais, devant un cas d'intoxication chronique, il faudra toujours interroger le malade avec soin sur la nature de sa profession pour penser à rattacher à leur véritable cause les troubles pour lesquels il vient consulter. Quand cette profession l'expose à l'intoxication benzénique, l'étude des seuls signes cliniques sera généralement insuffisante pour permettre d'affirmer le diagnostic. Les troubles digestifs, les signes nerveux, le syndrome hémorragipare lui-même présentent trop peu d'originalité, en dehors de leur apparition après un séjour plus ou moins long dans l'atmosphère méphitique, pour être des éléments de certitude. Une étude complète du sang sera donc toujours nécessaire pour mettre en évidence, suivant la gravité du cas, soit une éosinophilie légère, soit une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire accompagnant une anémie aplastique plus ou moins intense.

Toutefois, au début de la maladie, on pourra observer des renvois à odeur de benzène, persistant quelques jours après la cessation du travail qui pourront être considérés comme étant la signature de l'intoxication.

Avec CHAMBOVET, DELARUE et ÆTTINGER, on accordera une grande importance à la constatation d'ulcérations de la voûte palatine et des amygdales. Celles-ci seraient pour ces auteurs un signe des plus caractéristiques de l'intoxication benzénique, traduisant l'affinité du benzène pour le tissu lymphoïde. Cependant, nous n'avons retrouvé ces ulcérations dans aucun de nos cas. Et d'ailleurs, il nous semble que la fréquence de telles ulcérations tant dans l'agranulocytose de SCHULTZ que dans les autres syndromes d'aleucie hémorragique, causés en particulier par les arséno-benzènes et par les sels d'or, enlève à ce symptôme la spécificité que voulaient lui accorder les auteurs précédents.

Dans tous les cas, il faudra éliminer toutes les autres causes capables de réaliser des syndromes analogues. Nous venons de faire allusion aux arsénobenzènes et aux sels d'or qui provoquent des accidents du même type; l'anamnèse permettra évidemment d'éliminer rapidement ces causes.

Mais il sera beaucoup plus difficile de ne pas incriminer les infections vers lesquelles orientera la constatation d'une température élevée. Dans ces circonstances, la négativité d'une hémoculture pratiquée avec les précautions habituelles, viendra souvent ôter les doutes, comme dans nos observations

1 et 2. Mais il ne faudra pas oublier que, l'intoxication benzénique favorisant la moindre résistance de l'organisme, la présence de germes microbiens dans le sang ne suffit pas pour faire écarter la possibilité d'une intoxication, ceux-ci pouvant être de simples microbes de sortie.

Enfin, on ne négligera pas de s'informer si les compagnons d'atelier du malade ne présentent pas des symptômes analogues. Si notre premier cas était passé inaperçu et avait pu être diagnostiqué « purpura fulminans », il n'était plus possible, après la constatation de la véritable épidémie d'atelier qui le suivit de ne pas rattacher celui-ci à sa cause exacte. Cette notion d' « épidémie d'atelier » constitue donc un élément de certitude, le plus important à notre avis, que l'on devra toujours rechercher avec soin.

Mais, devant un cas isolé, la difficulté restera toujours sérieuse : ainsi, dans notre observation 13, bien que les signes cliniques soient des plus typiques : purpura hémorragique, leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, chez une jeune femme employant journellement une colle à la benzine, l'absence de cette notion d'épidémie rend impossible l'affirmation de l'origine benzénique de ce syndrome.

La mise en évidence du benzène dans l'organisme apporterait donc un gros appoint au diagnostic. Mais où ce benzène doit-il être recherché ? Il faut, pour le savoir, étudier comment il s'élimine de l'organisme. Or, les expérimentateurs ont montré que

cette élimination se faisait assez lentement et surtout par la voie pulmonaire. Les neuf dixièmes du toxique seraient en effet éliminés par cette voie, tandis que la voie rénale n'en éliminerait qu'un dixième seulement (Ch. RICHET).

Dans les intoxications aiguës, cette élimination pulmonaire se caractérise suffisamment par l'odeur fortement benzénique de l'haleine. Mais dans l'intoxication chronique, ce signe est à la fois moins marqué et plus fugace. On a donc cherché à mettre en évidence le benzène par des réactions chimiques.

Plusieurs méthodes peuvent être employées. Celles qui sont les plus connues actuellement sont celle de Lieben: formation d'iodoforme en présence d'iode et de potasse; celle d'Ogier: formation de nitrobenzine en présence du mélange sulfuro-nitrique; enfin celle de Schwitz: transformation du benzol en dinitro-benzols (ortho., méta. et para.), que l'on fait cristalliser et que l'on pèse (CHAMBOVET).

Malheureusement, ces réactions ont surtout un intérêt médico-légal: la recherche du benzène dans les produits des divers émonctoires et particulièrement dans les urines des intoxiqués chroniques est toujours restée négative. Ce n'est que dans quelques cas mortels d'intoxication aiguë que l'on est arrivé à mettre ainsi en évidence le benzène dans le système nerveux, où il est sans doute solubilisé par les graisses phosphorées. C'est ainsi que SCHWITZ a isolé par sa méthode 119 mmgr. de dinitrobenzol correspondant à 55 mmgr. de benzène, dans un cas d'intoxication aiguë mortelle.

La recherche du benzène lui-même apparaît donc dès lors comme une méthode d'un intérêt tout à fait restreint. Aussi les auteurs ont-ils cherché à étudier les transformations subies par le benzène dans l'organisme, afin de rechercher dans les émonctoires les produits dérivés de lui qui témoigneraient de sa présence chez le malade.

Or, les produits d'oxydation auxquels donne naissance dans l'organisme le benzène et, à plus forte raison, les benzols, sont multiples et complexes. D'après NENCKI-GIACOSA, une partie est transformée en dérivés méthylés comme le cumol, le mésithylène, le butylbenzol, etc., qui sont eux-mêmes oxydés en donnant des produits encore plus complexes.

Une autre partie, suivant NAUNYN, s'éliminerait sous la forme de phénols. SCHNIEDBERG est ainsi arrivé à trouver 2 gr. de phénol dans les urines d'un chien de 10 kg., auquel il avait fait absorber en deux jours 20 gr. de benzène. Par contre, BÉNECH a recherché en vain les phénols dans le sang et les urines des animaux intoxiqués par le benzène.

Les phénols eux-mêmes seraient en partie transformés en acides sulfoconjugués de la série aromatique: acide phénol-sulfoné $C^6H^4OH(SO^3H)$; benzène sulfoné $C^6H^5(SO^3H)$ et seraient éliminés sous cette forme par les urines auxquelles ils donneraient une coloration noirâtre spéciale (BAUMANN, A. GAUTIER).

Quoi qu'il en soit, ce sont là des considérations

pour une grande part hypothétiques, valables tout au plus pour l'intoxication aiguë, qui ne font que confirmer l'impossibilité de mettre en évidence le benzène dans l'organisme de l'intoxiqué chronique. On comprend d'ailleurs facilement que les petites quantités de toxique absorbées quotidiennement soient au fur et à mesure détruites et éliminées de l'organisme, après avoir effectué leur action nocive sur les organes hématopoïétiques, sans qu'une réaction chimique puisse les mettre en évidence.

En somme, en présence de l'une ou l'autre des formes de l'intoxication benzénique chronique, la notion de travail habituel dans une atmosphère toxique et d'autre part la notion d' « épidémie d'atelier » comme pour les faits que nous rapportons, restent les éléments les plus importants pour assurer le diagnostic étiologique, aucune des méthodes chimiques actuellement connues n'étant capable de mettre en évidence la présence dans l'organisme du produit toxique ou de ses dérivés.

Dans les collectivités ouvrières exposées à l'intoxication benzénique le meilleur moyen d'assurer un diagnostic précoce, au cours des visites de dépistage dont nous parlerons plus loin sera l'étude de la formule sanguine: nous avons vu en effet que le début de la maladie présentait souvent une allure des plus sournoises et que des sujets sérieusement atteints pouvaient ne présenter encore aucun signe clinique. Dans ces formes latentes l'examen hématologique rendra les plus grands services, comme chez ces deux chimistes américains dont parle

NEWTON, qui, après s'être exposés pendant quinze jours à l'action des vapeurs de benzol, ne présentèrent aucun signe clinique d'intoxication alors que l'examen de leur sang montra une anémie légère, à 3.500.000 chez l'un et 4.000.000 chez l'autre, avec une leucopénie considérable à 1.250 et 1.700 leucocytes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous laisserons de côté les lésions de l'intoxication aiguë qui, d'après BALTHAZARD, consistent presque uniquement en hémorragies et infarctus pulmonaires dans les cas d'inhalation et en gastro-entérite avec processus inflammatoire des poumons dans les cas d'ingestion, et nous nous attacherons plus longuement à l'étude des lésions constatées dans les cas mortels d'intoxication chronique.

Nous mentionnerons d'abord les faits saillants qui apparaissent à l'examen macroscopique du cadavre, puis nous décrirons les principales lésions microscopiques qui caractérisent l'intoxication benzénique.

A) L'ouverture du cadavre et l'examen macroscopique des principaux viscères mettent en évidence d'une part la pâleur de ceux-ci et d'autre part les manifestations internes du processus hémorragique.

1° La pâleur généralisée à tous les viscères apparaît d'abord comme le fait le plus saillant, traduisant l'anémie intense qui a précédé la mort. Cette pâleur, dit CHAMBOVET, rappelle celle observée dans les cas de mort par égorgement. Effectivement, le

sujet semble avoir été saigné à blanc. Le cœur, les poumons, les reins, la rate et tous les organes d'une manière générale présentent une décoloration très marquée en surface et à la section. La moelle osseuse elle-même est à peine rosée dans les régions épiphysaires. Les muscles enfin montrent un aspect lavé caractéristique.

Par ailleurs, les viscères ont généralement gardé leur volume et leur consistance normales, sauf dans quelques observations où est signalé un état de mollesse spécial des reins et du myocarde (RIVET et GUÉDÉ).

2° En second lieu, on retrouve à l'intérieur du cadavre des manifestations hémorragiques analogues à celles que l'on avait déjà constatées pendant la vie au niveau de la peau et de certaines muqueuses.

Plus ou moins importantes, ces hémorragies viscérales se bornent parfois à un simple piqueté tout particulièrement apparent sur les séreuses.

Elles sont signalées dans presque toutes les observations au niveau des plèvres et du péricarde. Nous les avons trouvées sur ces séreuses dans notre observation 2, sous forme d'un piqueté hémorragique discret. Mais, parfois on peut trouver des hémorragies beaucoup plus considérables, formant de véritables hématomes, comme dans le cas de LENOIR et CLAUDE, où il existait une pleurésie hémorragique enkystée.

Ces mêmes suffusions se retrouvent au niveau du tractus digestif, sur l'estomac et l'intestin qui montrent tant sur leur face péritonéale que sur leur

muqueuse, soit de petites pétéchie, soit de véritables ecchymoses irrégulièrement disséminées.

La cavité utérine est souvent remplie par un caillot; sa muqueuse, parfois bouleversée, reste la plupart du temps intacte.

Par contre les méninges participent seulement à la pâleur générale, sans présenter aucune trace d'hémorragie à leur surface. Mais la coupe du cerveau met souvent en évidence de petits foyers hémorragiques: c'est ainsi que dans notre observation 2, elle a montré un piqueté hémorragique dans la région des noyaux gris. De même, quelques suffusions légères avaient été trouvées par JULIEN et BONN au niveau du lobe temporal droit et du lobe occipital gauche. LENOIR et CLAUDE avaient signalé de leur côté des nodules hémorragiques gros comme un pois dans la région bulbo-protubérantielle, au niveau du plancher du troisième ventricule et en pleine substance cérébrale hémisphérique.

B) Mais, ce ne sont là que lésions banales analogues à celles que l'on peut trouver dans toute anémie hémorragique grave. Plus caractéristiques, encore que non spécifiques, sont celles que met en évidence l'examen microscopique au niveau de certains viscères et surtout au niveau des organes hématopoïétiques.

1° Dès 1897, SANTESSON avait signalé en rapportant ses observations que « le myocarde, le foie, les glandes utérines et l'épithélium rénal étaient en dégénérescence graisseuse ». Il avait remarqué aussi

une dégénérescence graisseuse des endothéliums vasculaires, à laquelle il attribuait l'origine des suffusions sanguines. Plus tard, SELLING retrouva cette dégénérescence au niveau du myocarde et du foie. Dans notre observation 2, l'examen histologique a montré que de nombreuses cellules hépatiques avaient subies la dégénérescence graisseuse, tant au pourtour des veines sus-hépatiques qu'au voisinage des espaces de Kiernan.

Il faut assurément voir là une première signature de l'agent toxique et peut-être aussi une explication de l'ictère qui pourrait ainsi apparaître dans certains cas en dehors de toute hémolyse.

2° Mais c'est l'examen histologique des organes hématopoïétiques et notamment de la moelle osseuse qui, complétant les renseignements donnés pendant la vie par l'étude de la formule sanguine, apporte les documents de beaucoup les plus intéressants.

La moelle osseuse épiphysaire présente le plus souvent une coloration jaunâtre ou à peine rosée; elle offre l'aspect dit « moelle de sureau ». Sur les frottis et les coupes, on constate une aplasie médullaire intense: le tissu adipeux occupe une place prédominante par rapport aux éléments cellulaires de la série hémopoïétique qu'il étouffe. Cette aplasie est tout à fait analogue à celle que SELLING est arrivé à reproduire expérimentalement chez l'Animal.

C'est le tissu myéloïde qui est atteint avec la plus grande intensité. Dans la plupart des cas, on peut

constater sa complète disparition, ainsi que nous l'avons vu dans notre observation 2.

Cette disparition des éléments granuleux, myélocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et tout particulièrement des mégacaryocytes est un des traits les plus caractéristiques de l'intoxication benzénique. Elle est signalée par tous les auteurs.

La disparition plus ou moins complète du tissu érythroblastique, accompagnant l'anémie grave, est un second trait typique de l'atteinte du toxique.

Les seuls éléments cellulaires visibles sur les préparations histologiques sont des lymphocytes (paraissant aussi nombreux que dans une moelle normale dans notre observation), et quelques cellules primordiales indifférenciées.

Cependant, tous les degrés d'aplasie médullaire sont possibles et les expériences de SELLING ont montré que, si l'intoxication était poussée suffisamment loin, elle pouvait aboutir à l'aplasie complète de la moelle osseuse, aussi bien du tissu lymphoïde que du tissu myéloïde et du tissu érythroblastique.

ZENONI a constaté cette aplasie non seulement au niveau de la moelle osseuse, mais aussi dans les ganglions lymphatiques où il décrit une atrophie des centres germinatifs avec épaississements des travées conjonctives. Nous n'avons pas retrouvé ces lésions dans notre observation, où les ganglions lymphatiques nous sont apparus avec des centres clairs nettement marqués.

Les follicules clos et les plaques de PEYER ne sont généralement pas modifiés.

Quant à la rate, elle ne présente également aucune tendance à la régénération des éléments figurés du sang. Dans notre observation 2, la pulpe était uniquement constituée par des cellules rondes présentant peu de noyaux clairs. LAIGNEL-LAVASTINE, de son côté, note « une grande pénurie en éléments cellulaires: par place, le réticulum apparaît presque totalement deshabité. Les sinus sont atrophiés et vides. Les corpuscules malpighiens sont extrêmement réduits ».

Nous n'avons pas constaté non plus au niveau de la rate les zones de nécrose hyaline des corpuscules de Malpighi qui avaient été vues par SELLING. Dans notre cas, la réaction du pigment ferrique a été faible. Par contre, dans d'autres observations, ce pigment était plus abondant (ZENONI, LAIGNEL-LAVASTINE), s'accompagnant des signes d'une macrophagie pigmentaire nette. Mais le volume de l'organe a toujours été trouvé plutôt diminué, ce qui tend à montrer que la déglobulisation intense doit être attribuée plus à l'anhématopoièse qu'à l'hémolyse des éléments circulants du sang, encore que l'existence de cette dernière soit indéniable.

Cependant, le pigment ferrique a été décelé dans notre observation en quantité notable dans le foie, au niveau des cellules de Kupfer.

En somme, les lésions anatomo-pathologique des plus caractéristiques de l'intoxication benzénique consistent essentiellement en une aplasie plus ou moins complète de la moelle osseuse, portant tout particulièrement sur le tissu myéloïde et sur le tissu

érythroblastique, s'accompagnant d'un aspect spécial de la formule sanguine, en rapport avec ces altérations médullaires.

Signalons que la pénurie des éléments granulocytaires peut être confirmée sur les frottis et sur les coupes des divers organes hématopoïétiques, de même que sur les lames de sang, par la réaction des peroxydases (LAIGNEL-LAVASTINE).

Bien entendu, nous n'avons envisagé dans ce chapitre que les formes habituelles de l'intoxication benzénique. Nous avons laissé délibérément de côté les formes anormales, leucémies myélogènes ou leucémies aiguës, encore trop peu connues actuellement et ne présentant du reste rien de spécial, en dehors de leur étiologie présumée.

TRAITEMENT

1° *Intoxication aiguë.* — Dans l'intoxication par ingestion, on cherchera d'abord à faire éliminer le toxique restant dans l'estomac par l'administration d'un vomitif ou mieux par un lavage d'estomac. On se souviendra que cette thérapeutique peut encore être utile, même plusieurs heures après l'ingestion, l'absorption stomacale du benzène étant relativement lente (BALTHAZARD).

Dans l'intoxication par inhalation, le traitement sera celui de toute intoxication par des gaz, c'est-à-dire qu'on devra d'abord éloigner le malade de l'atmosphère toxique et le transporter au grand air. S'il y a lieu, on pratiquera la respiration artificielle et, comme le préconisent ROSSNER et KOLJABKOS, on pourra avoir recours aux inhalations massives d'oxygène ou suivant les techniques plus récentes, de carbogène.

Enfin, dans tous les cas, il sera utile de réchauffer le malade et d'user largement des stimulants généraux et tonicardiaques habituels sous forme d'injections d'huile camphrée, de caféine et d'extrait sur-rénal.

2° *Intoxication chronique.* — Pour ce qui est de l'intoxication chronique, qui nous intéresse plus par-

ticulièrement, la première règle du traitement sera évidemment, ici aussi, d'éloigner le malade de l'atmosphère toxique et de mettre au repos, même si les manifestations morbides qu'il présente semblent bénignes, puisque nous avons vu qu'il fallait toujours compter avec le caractère sournois de l'intoxication, du moins en ce qui concerne le benzol.

Quant au traitement proprement dit, il se contentera la plupart du temps d'être un traitement symptomatique, visant à combattre les hémorragies et l'anémie.

Contre les diverses hémorragies, l'emploi des médicaments antihémorragiques habituels sera toujours recommandable. On usera largement des coagulants tels que le chlorure de calcium à la dose de 4 gr. par jour, les solutions de pectine, les injections de sérum gélatiné, de sérum sérique de Dufour et Le Hello ou d'extrait de plaquettes, toutes médications qui, en diminuant l'intensité des hémorragies, seront susceptibles d'améliorer le pronostic de la maladie.

Les vaso-constricteurs : ergotine, posthypophyse seront également très utiles, particulièrement contre les métrorragies dont nous avons dit la grande fréquence.

Pour lutter contre l'anémie, soit qu'elle succède aux hémorragies, soit qu'elle constitue le symptôme essentiel de l'intoxication, les auteurs ont employé les médications habituelles, en particulier les médications arsénicales et ferrugineuses. La méthode de Whipple, bien entendu, a été mise aussi à contribu-

tion au cours de ces dernières années, sous forme d'absorption de foie de veau crû ou d'ingestion ou d'injection d'extraits hépatiques.

Chez nos malades, nous avons employé, concuremment à l'ingestion d'hémosta, l'absorption de poudre de muqueuse gastrique de porc, suivant la méthode de Castle, bien que l'anémie benzénique semble reconnaître un mécanisme différent de l'anémie de Biermer : dans aucun cas en effet, nous n'avons retrouvé l'achylie qui accompagne généralement cette dernière maladie et explique le succès des méthodes de Whipple et de Castle. Aussi, n'avons nous été surpris de ne pas obtenir dans l'anémie benzénique les succès rapides que donnent habituellement ces méthodes dans l'anémie biermérienne et tout spécialement la méthode de Castle dont notre Maître M. le Professeur ETIENNE a montré par ailleurs le grand intérêt.

On ne peut guère attendre de résultats d'une thérapeutique qui prétend apporter à l'organisme un principe antipernicieux dans des cas où il s'agit moins de l'absence de ce principe que de la suppression, ou tout au moins de la sidération momentanée des fonctions hématopoïétiques de la moelle osseuse par l'action directe du toxique.

En contradiction avec ces faits, il faut mentionner cependant un cas de P. EMILE-WEIL qui guérit complètement à la suite d'injections d'extraits hépatiques. Il s'agissait d'un jeune homme travaillant depuis trois ans dans un atelier comme coupeur de vêtements de caoutchouc, et qui présentait une ané-

mie grave hyperchrome, sans tendance hémorragique, mais avec anachlorydrie du suc gastrique. On peut se demander dans ce cas si l'état antérieur du tube digestif n'a pas contribué à donner à la maladie sa forme spéciale d'anémie peénicieuse bierrnienne et s'il ne faut pas voir dans l'intoxication benzolique une cause favorisante, sinon déterminante, de certaines anémies pernicieuses cryptogénétiques. D'ailleurs les cas analogues ne semblent pas extrêmement rares puisque récemment M. le Professeur ETIENNE a eu l'occasion d'observer de son côté une anémie pernicieuse du type bierrnien chez une jeune ouvrière en chaussures qui manipulait une colle au benzol, anémie qui fut améliorée par les extraits de muqueuse gastrique.

Mais, à part ces cas d'anémies bierrniennes sans tendance hémorragique et s'accompagnant d'anachlorhydrie, où sans doute les phénomènes d'hémolyse l'emportent sur l'anhématopoièse, les méthodes de Whipple et de Castle connaissent bien peu de succès dans l'intoxication benzolique. Aussi, dans les formes graves, devant l'échec de ces médications antianémiques a-t-on été amené à employer la médication héroïque: la transfusion du sang. Toutefois, si celle-ci a donné un résultat satisfaisant à MAC CLURE (transfusions répétées associées à la splénectomie), si elle a également contribué à la guérison de certaines anémies arsénobenzoliques pouvant être rapprochées de l'anémie benzolique (P. EMILE-WEIL et ISCH-WALL), il n'en reste pas moins que, dans la majorité des cas où l'on a eu re-

cours à elle, elle est restée sans effet sur la marche fatale de la maladie (SELLING, HARRINGTON, FLANDIN et ROBERTI). Dans notre observation 2, une transfusion de 350 cc., non seulement n'a pas été suivie d'amélioration, mais semble plutôt avoir eu un effet aggravant: élévation de la température, état général plus mauvais; fait analogue à ceux déjà rapportés par SCHNEIDER dans deux observations. Ce n'est donc que dans les cas moyens que la transfusion, en permettant de supporter momentanément la défaillance des organes hématopoïétiques et d'attendre le réveil de leur activité, sera susceptible de rendre quelques services.

Quant à la splénectomie, inutile dans les formes légères, bien qu'elle ait donné un succès à MAC CLURE, elle nous paraît bien peu engageante dans les formes graves.

On pourra, à défaut de moyens plus puissants, mettre en œuvre contre la leucopénie la médication nucléinique récemment préconisée dans l'agranulocytose, sous forme d'injections d'émulsion de léci-thines (SCHULTZ), ou de nucléotide de pentose (BRUSCH et LAUTSCH), ce dernier produit ayant paru donner un résultat satisfaisant sur la leucocytose, dans un cas d'intoxication par le xylol (VERHOOGEN).

Est-il logique d'adjoindre à ces médications symptomatiques une médication pathogénique ayant pour but de stimuler la moelle osseuse, sous forme d'irradiations des épiphyses par les rayons X? Nous ne saurions recommander une telle méthode qui paraît

a priori être une arme à deux tranchants; il ne faut pas oublier en effet que les rayons X ont une action comparable à celle du benzène sur les organes hématopoïétiques et que la phase de stimulation, que l'on s'adresse aux rayons X ou au benzène, est terminée depuis longtemps dans ces cas.

En somme, hors le repos loin de l'atmosphère toxique et les médications symptomatiques que nous venons d'envisager, l'intoxication benzénique ne connaît aucun traitement spécifique. On en sera réduit à attendre la phase de régénération de la moelle osseuse, ce qui demandera un temps assez long puisque, comme nous l'avons vu, un an après le début de l'affection, on voit encore persister certains symptômes, alors que chez le Cobaye, d'après SELLING, cette régénération commence au bout de dix à vingt jours.

La cessation du travail devra donc être de longue durée et la reprise ne sera permise qu'après le retour de la formule sanguine à la normale, encore qu'il serait bien préférable que tout individu sensible à l'action toxique des vapeurs benzéniques soit purement et simplement éliminé, même s'il n'a pas été atteint gravement.

PROPHYLAXIE

Etant donnée la quasi-puissance de tous les traitements dans les cas graves, on conçoit facilement qu'il est absolument nécessaire que des mesures prophylactiques sévères soient prises dans tous les ateliers où les ouvriers sont exposés à l'intoxication benzénique, afin de prévenir cette intoxication dans la mesure du possible.

Nous avons surtout ici en vue l'intoxication chronique: les accidents aigus sont dus en effet le plus souvent à l'ignorance ou à la témérité des ouvriers et doivent être évités dans une usine bien installée où toutes les précautions utiles sont prises. Pour le nettoyage des réservoirs, en particulier les ouvriers n'y pénétreront qu'après aération suffisante, munis d'un masque et attachés par une corde tenus à l'extérieur.

Mais, en ce qui concerne l'intoxication chronique, la question se pose d'une manière différente. S'il est en effet, certains ateliers, où une installation moderne permet d'éviter toute évaporation de benzène, tels les ateliers de dégraissage ou bien ceux où l'on fabrique les dissolutions de caoutchouc, où les anciennes cuves ouvertes sont remplacées aujourd'hui

par des récipients absolument clos, il en est au contraire où la nature des travaux rend inévitable l'évaporation du benzène et parmi celles-ci les principales sont celles où l'on utilise le benzène comme solvant de la peinture ou du caoutchouc. Dans les fabriques de vêtements, de chaussures caoutchoutées ou de pneumatiques, où l'on emploie des adhésifs solubilisés de cette façon, l'évaporation du benzène est même nécessaire pour la réalisation des opérations. Aussi est-ce la plupart du temps dans des ateliers de cette catégorie qu'éclatent les « épidémies » les plus redoutables comme celles qui ont été relatées par SANTESSON, par SELLING et comme celle que nous rapportons aujourd'hui.

Dans ces ateliers, on devra donc prendre d'une part des mesures de prophylaxie générale, et d'autre part des mesures de prophylaxie individuelle.

Les mesures de prophylaxie générale ont pour but d'éviter l'accumulation des vapeurs benzéniques dans l'atmosphère de l'atelier. L'aération devra donc être effectuée avec le plus grand soin; elle devra, comme le dit CHAMBOVET, pour être suffisante, être excessive. Si, en effet, les cas mortels de SANTESSON sont apparus dans un petit atelier mal ventilé, si les nôtres sont survenus dans un atelier dont la ventilation était mal comprise, il ne faut pas oublier que ceux de SELLING ont été observés dans un atelier où la ventilation était excellente et où les fenêtres restaient constamment ouvertes.

L'aération devra se faire de préférence de manière à ce que l'air pur arrive par le haut et l'air

pollué soit évacué par le bas; nous avons vu en effet que les vapeurs benzéniques sont trois fois plus lourdes que l'air. Le dispositif de ventilation sera situé autant que possible au voisinage du lieu de production des vapeurs benzéniques. Un système excellent nous paraît être celui dont M. le D^r BOULANGIER a demandé l'installation dans l'atelier où étaient survenus nos cas d'intoxication: il consiste en « un large tuyau d'aspiration devant chaque ouvrière ou ouvrier, tuyau branché ensuite sur le collecteur central qui aboutit à un puissant ventilateur électrique. Ainsi, les vapeurs, presque aussitôt après leur dégagement, sont aspirées à proximité immédiate du lieu où elles se dégagent, et l'atmosphère où respire l'ouvrier est constamment renouvelée ».

D'après RAMBOUSECK, une bonne ventilation assurant une teneur en benzène inférieure à 0,015 pour 1.000 suffirait à prévenir tout accident.

La plupart du temps, dans de tels ateliers, la présence de vapeurs benzéniques se traduit par l'odeur caractéristique du benzène. Si celle-ci n'est pas perceptible, on pourra, comme le recommande BORDAS, rechercher le benzène « par barbotage de l'air dans un mélange d'une partie d'acide sulfurique pour deux parties d'acide nitrique. Il se produit du nitrobenzène dont l'odeur d'amandes amères se développe après neutralisation des acides par la soude ».

Un autre point important de prophylaxie générale concernera le choix du produit employé comme solvant dans certaines industries qui, nous l'avons vu,

sont les plus dangereuses. Parfois, en effet, les industriels emploient indifféremment des benzols de houille ou des benzines de pétrole. Or, comme nous y avons longuement insisté, si les propriétés de solubilisation de ces différents produits sont comparables, il n'en est pas de même de leur pouvoir toxique.

Chaque fois que la chose sera possible sans dommage pour l'industrie, il y aura donc un avantage considérable à substituer la benzine de pétrole au benzol de houille, ce dernier produit fortement benzénique, étant apparu aussi bien aux expérimentateurs qu'aux cliniciens, comme infiniment plus toxique que le premier. C'est ce que demande SCHNEIDER et l'histoire de notre « épidémie » confirme cette opinion. En effet, dans l'usine où sont apparus nos cas, on n'avait pas observé d'accidents jusqu'au jour où une « benzine cristallisable », c'est-à-dire un produit fortement benzénique, de densité élevée (0.860), fut livré à la place de l'essence de pétrole utilisée antérieurement. On n'observa plus de nouveaux malades dans la suite, quand fut employé un autre solvant de densité moins élevée, Et ceci montre également la nécessité qu'il y a de s'entendre sur la signification exacte des termes de benzène, benzine et benzol, ce que demandait déjà la Société de Médecine légale en 1922.

Dans les ateliers où leurs mains sont en contact avec le benzène, on recommande généralement aux ouvriers de protéger celles-ci en les enduisant d'une couche de glycérine, substance insoluble dans le

benzène, empêchant par conséquent son absorption par la peau.

On pourra également faire porter aux ouvrières un bonnet imperméable afin d'éviter que le produit toxique ne soit retenu dans les cheveux.

Enfin on interdira formellement de manger dans les salles de travail et l'on mettra à la disposition des ouvriers, des réfectoires avec lavabos, afin de leur permettre d'observer toutes les précautions d'hygiène nécessaires.

Mais les mesures de prophylaxie individuelle viseront surtout le choix et la surveillance des ouvriers. Une visite médicale sérieuse des ouvriers à l'embauchage est absolument nécessaire pour prévenir les accidents. Cette visite doit être complétée par un examen périodique régulier.

A la visite d'embauchage, on se souviendra des notions étiologiques que nous avons résumées plus haut : on éliminera les femmes enceintes, les sujets trop jeunes, les alcooliques, les obèses que l'on sait plus sensibles à l'intoxication. Dès 1897, SANTÉSON, frappé par la remarquable susceptibilité des femmes à l'égard de l'intoxication benzénique, avait formulé le vœu que celles-ci soient éliminées de ces sortes d'industries. Mais il semble malheureusement à l'heure actuelle que ce soit exactement le contraire qui est fait, les travaux de ces industries convenant sans doute mieux au sexe féminin.

Aussi est-il absolument nécessaire que la visite d'embauchage soit suivie de visites médicales périodiques. Au cours de ces visites périodiques, on re-

cherchera tous les petits signes d'intoxication : troubles digestifs, signes nerveux et surtout les hémorragies cutanées et muqueuses. Un examen hématologique, mettant en évidence l'intensité de la leucopénie, rendrait les plus grands services. A la moindre alerte, l'ouvrier sera soustrait à l'atmosphère toxique et soumis à une surveillance médicale attentive : on n'oubliera pas que l'intoxication la plus grave peut, à ses débuts, affecter une apparence bénigne.

Dispositions législatives. — En France, jusqu'au 1^{er} juillet 1931, le benzénisme n'était pas considéré comme une maladie professionnelle. L'ouvrier victime de cette intoxication, n'avait « pas d'autre recours que d'intenter une action correctionnelle pour blessures par imprudences ».

Cependant, certaines législations étrangères avaient depuis longtemps reconnu l'importance de cette intoxication, telle la législation suisse qui, par un arrêté du 18 janvier 1901, du Conseil fédéral, rangeait la benzine et le benzol parmi les toxiques susceptibles d'engendrer des maladies professionnelles.

HAMILTON, de Boston, parlant de la menace de l'intoxication benzénique, en 1922, concluait que « Pour l'industriel, l'emploi d'un solvant puissant et économique tel que le benzène semble offrir de grands avantages. Pour le médecin qui prend intérêt au producteur plus qu'au produit, cette innovation ne peut apparaître que comme un désastre ».

Et précisément, l'intoxication benzénique, avec l'extension que prennent actuellement certaines in-

dustries dangereuses sous ce rapport, apparaît aujourd'hui comme une de ces « maladies de l'avenir » qui sont appelées à prendre soudain une place des plus importantes dans la pathologie. Et, l'on peut écrire que cette intoxication doit occuper dès maintenant dans les traités une place égale à celle que l'on réservait jusqu'ici au saturnisme et à l'hydrargyrisme.

A la suite de plusieurs discussions à la Société de Médecine légale, de France, KOHN-ABREST, BORDAS et CHASSEVANT demandèrent en 1922 « l'extension au benzène et à une série de corps toxiques d'action analogue, en particulier dérivés chlorés des carbures d'hydrogène, de la loi sur les maladies professionnelles ». CHAMBOVET, la même année concluait sa thèse en formulant le même vœu.

Toutefois, c'est seulement en 1929 que l'article 1^{er} du décret du 16 novembre ordonna la déclaration « des maladies ayant un caractère professionnel, causées par les hydrocarbures et leurs dérivés chlorés et nitrés, notamment le benzène, etc. », en vue de l'extension éventuelle de la législation sur les accidents du travail à ces maladies.

Enfin, au *Journal Officiel* du 4 janvier 1931, a été promulguée une loi, datée du 1^{er} janvier 1931 qui « modifie et complète la loi du 25 octobre 1919, étendant aux maladies professionnelles la loi du 9 avril 1898 sur les accidents du travail ». Les dispositions de cette loi sont entrées en vigueur le 5 juillet 1931. Le point capital est l'extension de la loi à certaines maladies professionnelles, en particu-

lier à celles qui sont engendrées par « la benzine brute ou rectifiée ».

Voici les détails de cette loi :

Benzinisme professionnel (Maladies causées par la benzine brute ou rectifiée) (C^6H^6 et homologues).

Délai de responsabilité : un an.

Les travaux industriels assujettis sont :

1° Production du benzol par distillation du charbon et du goudron et son utilisation.

2° Rectification de la benzine (C^6H^6).

3° Extraction des corps gras, dégraissage des os, des peaux d'oies, fabrication des matières colorantes, teinturerie, dégraissage, préparation des plumes, fabrication et réparation des pneumatiques, fabrication de tissus, vêtements, chaussures, chapeaux caoutchoutés à l'aide de benzine.

Dans tous ces travaux sont exclus les opérations effectuées à l'intérieur d'appareils rigoureusement clos, de sorte qu'aucune odeur de benzine ne soit perceptible.

Les maladies indemnisées sont les suivantes :

1° Troubles gastro-intestinaux benziniques accompagnés de vomissements à répétition.

2° Polynévrites benziniques des membres inférieurs.

3° Troubles oculaires benziniques (névrite optique).

4° Purpura hémorragique.

5° Anémie progressive avec leucopénie et mononucléose.

6° Accidents aigus benziniques (coma, convulsions).

A cette loi qui répond aux desiderata des médecins français, formulés depuis 1922, on peut cependant faire quelques critiques.

Tout d'abord, le législateur a, en quelque sorte, rendu officielle la confusion entre les termes de benzine et de benzol, dont nous avons maintes fois au cours de ce travail, dénoncé les inconvénients. Toutefois, le contexte et la parenthèse: C^6H^6 et ses homologues, semblent bien viser uniquement les produits dérivés de la houille. Nous avons vu que certaines essences de pétrole que nous avons proposé d'appeler benzines, bien que moins dangereuses, n'en étaient pas moins capables de réaliser un tableau clinique voisin. Il serait donc à souhaiter que la loi réserve le nom de « benzinisme professionnel » aux maladies causées par ces derniers produits, actuellement non considérées comme maladies professionnelles et qu'elle désigne sous le nom de « benzolisme » les affections provoquées par les dérivés de la houille.

D'autre part, bien que les premiers symptômes de l'intoxication puissent se déclarer quelques jours, parfois quelques semaines après la cessation du travail, il semble que la prolongation pendant un an de la durée du délai de responsabilité soit d'une prudence excessive. Il semble, d'après les observations connues qu'un délai de deux à quatre mois eut été suffisant.

Enfin la liste des maladies indemnisées nous semble également justiciable de quelques critiques. Les polynévrites benziniques nous ont paru être des manifestations peu fréquentes de l'intoxication et bien difficiles à rattacher avec certitude à l'action du benzène. Quant aux troubles oculaires benziniques, en particulier la névrite optique, la littérature, pas plus que notre expérience personnelle ne nous en a montré de cas bien certains. Il semble donc nécessaire avant de dénoncer l'origine benzénique d'une polynévrite ou d'une névrite optique d'éliminer avec soin toutes les autres causes susceptibles de provoquer de telles manifestations pathologiques.

Par contre il y aurait lieu de donner plus de détails sur ce que la loi entend par « purpura hémorragique » et de spécifier à côté de celui-ci les manifestations hémorragiques : métrorragies, épistaxis, etc., qui peuvent fort bien exister en dehors de toute manifestation de purpura proprement dit.

Toujours est-il que, dans l'état actuel des choses, il importe que tous les médecins et tout particulièrement les médecins des usines dont les travaux sont visés par la loi, connaissent parfaitement les signes de l'intoxication benzénique afin d'en faire le dépistage précoce et de n'en pas méconnaître le caractère professionnel, de façon à ce que les ouvriers atteints bénéficient de tous les avantages que leur accorde la loi.

CONCLUSIONS

1° Le benzène et les produits benzéniques sont susceptibles de provoquer, outre des intoxications aiguës à symptomatologie surtout nerveuse, des intoxications chroniques où prédominent les signes hématologiques.

L'étude de ces dernières est particulièrement importante au point de vue de l'hygiène professionnelle.

2° Dans la majorité des cas, l'intoxication benzénique chronique se traduit par un syndrome d'anémie aplastique hémorragique, avec leucopénie, et inversion de la formule leucocytaire. Suivant les individus, ce sont les uns ou les autres des éléments du syndrome qui prédominent et donnent à chaque cas sa physionomie particulière.

3° L'intoxication atteint électivement certains sujets prédisposés, particulièrement des jeunes filles. La gravité de la maladie est essentiellement variable suivant la sensibilité de chacun à l'action du toxique.

4° Le début de l'intoxication est extrêmement sournois et les formes les plus graves commencent souvent avec l'apparence la plus bénigne.

5° Dans les cas favorables, la disparition des signes cliniques et hématologiques est très longue à survenir. Certains signes persistent un an après la cessation du travail.

6° La prophylaxie de l'intoxication benzénique doit viser d'une part à l'emploi des benzines de pétrole, moins toxiques que les benzols de houille, et, d'autre part, au dépistage précoce des cas d'intoxication et à l'élimination des sujets sensibles au toxique.

VU:

Nancy, le 6 Juillet 1934.

Le Président de Thèse:

G. ETIENNE.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 6 Juillet 1934.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 7 Juillet 1934.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER-HERZMARK. — Sur l'empoisonnement par le benzol. *Wien. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 11, 8 mars 1930, p. 368.
- AGASSE-LAFOND et HEIM. — Réactions hématiques du benzénisme professionnel. *C. R. de l'Assoc. franç. pour l'Av. des Sciences*. Congrès de Toulouse, 1910. Acad. de Méd., février 1911.
- AIELDO. — Intossicazioni da derivati benzolici. *Med. del Lavoro* (Milano), 1925, XVI, p. 285-294.
- ASKEY (J.-M.). — Aplastic anemia due to benzol poisoning; report of 2 cases. *California et West med.* 29: 262-263, oct. 1928.
- AUBERTIN. — Leucémie et benzol. *Médecine*, mars 1921.
- AUBERTIN et LABBÉ (P.). — Leucémie et benzol. *Soc. méd. des Hôp.*, 28 juillet 1922.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1905.
- AVERILL. — Benzol poisoning. *British Med. Journal*, London, 1899, p. 709.
- BALTHAZARD. — Intoxication par les hydrocarbures. *Nouveau Traité de Médecine Roger-Widal-Teissier*, fasc. VI, p. 203.
- BASERGA (A.). — Sul significato del polimorfonucleati giganti nell'awelenamento da benzolo. *Boll. di Soc. med.-chir. di Pavia* 45: 399-405, 1931.
- BATCHELAR. — Relative toxicity of benzol. *Am. Journ. of Hyg.*, mai 1927, p. 276.
- BENECH. — Action physiologique de la benzine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1878, p. 353; *Rec. Mém. de Méd. milit.*, 1879, XXXV, p. 81-91.

- BAMESREITER. — Expériences nouvelles sur la toxicité quantitative des vapeurs d'essence et de benzol. *Arch. für Hygiene und Bakterio.*, t. CVIII, n° 3, 1932.
- BEISELE. — Ein Beitrag zur Kasuistik der benzoldampfvergiftungen. *Münch. Med.*, 1912.
- BIANCHI. — Atti della R. Academia dei Fisiocritici in Siena, série IV, vol. VI, p. 43, 1914.
- *Archivio per la Science med.*, vol. 39, n° 1, 1915.
- *Biolog. medic.*, août-sept. 1921, p. 436.
- BLOOMFIELD. — Benzene poisoning. *Publ. Health Rep.*, 20 juillet 1928.
- BORNE. — *Revue d'Hygiène et de Police sanitaire*, 1920, p. 352.
- BORGOMANO. — Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique. Leucémie et benzène. Thèse de Lyon, 1928-1929.
- BOX-PETRIC-GOWERS. — *British Med. Jour.*, p. 587, 717, 987, 1306, année 1928.
- BONANNO. — Leucopénie expérimentale provoquée par le benzol et anaphylaxie. Soc. internaz. di Microbi; *Boll. d. Sze. ital.*, 3, 17 janvier 1931; *Pathologica*, 23, p. 159-161, 15 mars 1931.
- BORDAS. — Sur la toxicité du benzène et du benzol. Soc. Méd. lég. de France, juin 1921.
- BOUCHETTI. — Anémie pernicieuse par le benzol. *Gior. di chir. med.*, 1922, p. 481.
- BRANDINO. — Osservazioni istologiche nella intossicazioni acute e croniche da benzolo. *Reforma medica*, 29, Maggio, 1922.
- BRINDEAU. — Deux cas d'anémie grave chez la femme enceinte, par l'intoxication benzolique. *Ann. de Méd. lég.*, 1931, p. 95-99.
- BREWER. — The action of benzol. The urinary phenols with reference to the diphasic leucopenia. *Jour. of Med. Researches*, Boston, 1916.
- BROCHER (J.-E.-W.). — Contribution à l'étude de la panmyélopathie atrophique et de l'intoxication benzolée dans les imprimeries. Recherches hématologiques. *Zentral für innere Mediz.*, 21 déc. 1929.

- BRUNTON-CASH. — Contributions to study of the connexion between chemical constitution and physiological action. *Proceedings royal Soc., London*, 11311 et *Philosophical transactions*, p. 547-632; 1891.
- BURGI. — Ueber eine Benzinvergiftung. *Correspondenz Blatt für Schweizer Aerzte*, 1906, p. 350.
- BURGL. — Ueber tödliche innere Benzinvergiftung und insbesondere den Sektionbefund bei derselben. *Münch. Med. Woch.*, 1906, p. 412.
- BURCHMANN. — Zur Frage der akuten Benzolvergiftung. *Berliner Klin. Woch.*, II, p. 936.
- CAMP et BAUMGARTNER. — Inflammatory reaction in rabbits with a severe leucopenia. *The Jour. of Exper. Med.*, p. 174, 1915.
- CAVAGLIANO. — La riserva alcalina nel benzolismo cronico sperimentale. *Med. del lavoro* 23: p. 238-243, 20 juin 1932.
- CHALIER et CHEVALIER. — Le syndrome anémique dans les leucémies. *Journ. de Méd. de Lyon*, 1924, p. 229.
- CHAMBOVET. — Intoxications par le benzène. Thèse de Lyon, 1921-1922.
- Les petits signes du benzénisme. *Jour. de Méd. de Lyon*, 20 nov. 1922, p. 709.
- CHASSEVANT. — *Arch. de Pharmacodynamie*, 1896, t. II, p. 235.
- Intoxication par les benzines. *Bull. Soc. Méd. lég. de France*, 1914, p. 251.
- CHASSEVANT et GARNIER. — Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques analogues. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1255.
- Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés). *Arch. inter. de Pharm. et de Thér.*, XIV, p. 93.
- CHEIKOWSKI. — Empoisonnement par la benzine. *Gaz. Leck. Warsawa*, 1891, II, p. 133.
- CORD (Mc). — Benzene poisoning; presence of immature red cells in blood stream. *Warthin. Am.*, vol. 1927, p. 39.

- COURMONT et ROCHAIX. — Hydrocarburisme. *Précis d'Hygiène*, 1921, p. 480.
- CRÉMIEU. — La forme anémique grave de l'intoxication benzénique. *Jour. Méd. de Lyon*, 1924, p. 251.
- CURSHMANN. — Die gewerbliche Vergiftungen mit benzol und seinen Derivaten und ihre Fruhdiagnose. *Wierthl. für off. Gesundaeispfnege*, 1911, p. 43.
- DAUTREBANDE. — L'action du benzol sur le système vasomoteur. La syncope adrénalino-benzolique. Soc. belge de Biol., 24 sept. 1932.
- DAZZI. — Mode d'action du benzène sur les éléments du sang. *Giornale de Clinica de Parme*, 30 oct. 1921.
- DELARUE. — De l'intoxication chronique par le benzol. Thèse de Paris, 1920.
- DELORE et BORGOMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies et leurs relations avec les anémies graves. *Jour-de Méd. de Lyon*, 20 avril 1928.
- DESBOUIS et LANGLOIS. — Des effets de vapeurs hydrocarbonées sur le sang. *Jour. de Physio. et de Patho. génér.*, t. IX, n° 2, 15 mars 1907.
- DÉTANG. — Revue générale sur l'empoisonnement par quelques carburants: le benzol et l'essence de pétrole. Thèse de Lyon, 1922-23.
- DORENDORF. — Benzinvergiftung als gewerbliche Erkrankung. *Zeits. für Klin. Med.*, 1901, p. 63.
- DORNER. — Akute Benzinvergiftung mit nachfolgender spinaler Erkrankung. *Deutsche Zeit. für Nerven krankunde*, 20 juillet 1915.
- DUFOUR. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1903, p. 1054.
- DUKE. — Causes of variation in platelet count. *Arch. of int. Med.*, t. II, p. 100-120, janv. 1913.
- DUVOIR. — Quelques poisons industriels: les benzols, les dérivés chlorés et nitrés des hydrocarbures, l'aniline. *Jour. méd. français*, nov. 1928.

- DYMSHITZ. — Effect of benzol on hematopoietic system. *Klin. J. Saratov. Unive.* 5: p. 5-19, janv. 1928.
- ESPENT et SALINGER. — Veränderungen des Blutbildes bei Kraftfahrern. *Deut. Med. Wochen.*, 56, 360, 28 fév. 1930.
- FALK. — Empoisonnement mortel par la benzine. *Viertelj. f. Gericht. wed. und off. Sanatätswesen*, 1892, III, p. 399.
- FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique. *Ann. de Méd.*, n° 2, fév. 1924; *Méd. des Hôp.*, 1922.
- FEIL. — Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol. *Presse Méd.*, 28 déc. 1932, n° 104.
- Le benzolisme professionnel. *Presse Méd.*, 21 janv. 1933, n° 6.
- FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1922, p. 58.
- FLURY et ZANGER. — Lehrbuch der Toxicologie. Springer, Berlin, 1928.
- FONSSAGRIVES. — *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*. Article Benzine. 1868.
- FRIEDIGER. — Ueber Benzinvergiftung beim Säugling. *Münch. Led. Woch.*, n° 5.
- FRIEDLANDER et CORD. — Basophilie material in benzol poisoning. *J. Indus. Hyg.*, mai 1927, p. 193.
- FREYMUTH. — Vergiftung mit benzinersatz. *Berl. Klin. Woch.*, n° 45, 1921.
- GABALDA. — Etude sur les accidents causés par la benzine. Thèse de Paris, 1879.
- GALIACY. — De l'action du benzène, du thorium X et d'un sérum leucolytique sur les leucocytes. Thèse de Bordeaux, 1923-24.
- GENHARD. — Sur l'intoxication benzolique. *Corresp. Blatt. für Schwei. Aerzte*, XL, p. 387, 1910.
- GERBIS. — Intoxication chronique par le benzol. *Zentr. Bl. f. Gew. Berlin*, p. 41, 1914.
- GILIBERT. — *J. de méd. vét. milit.*, t. III, p. 210.

- GLASER. — Report of several cases of poisoning by the vapour of benzol. *J. Soc. chem. Indus. London*, p. 519, 1911.
- Investigation into several cases poisoning by vapours of benzol. *John Hopkins Hospital Bull.*, XXII, p. 8, 1911.
- GRAHAM. — Leukoanemia and benzol. *J. Am. Med. Ass.*, 6 fév. 1915.
- GREENBURG. — Benzol poisoning as an industrial hazard. *Public Health Rep. Washington*, 1926, XLI, p. 337-375.
- GUYOT. — Intoxication par la benzine. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 27 juin 1879.
- HADEN. — Exhibition of a case of benzol poisoning. *John Hopk. Hosp. Bull.*, 1916.
- HAMILTON (A.). — *Jour. of the American Assoc.*, LXXVIII, p. 627, 1922.
- HARRINGTON. — Industrial benzol poisoning. *Boston Med. arch. chir.*, 1917, p. 203.
- HECKTENT. — The effect of benzene on the production of antibodies. *Jour. of infections diseases*, p. 69, 1916.
- HEFFTER. — Sur l'intoxication aiguë par les vapeurs de benzol. *Deutsch. Med. Woch.*, p. 182, 1915.
- HÉGLER. — Intoxication benzolique chronique. *Aerzt. Verein*, 27 nov. 1928.
- HEIM DE BALSAC et AGASSE-LAFOND. — Intoxications mortelles ou de gravité variable en série, par emploi d'un adhésif solubilisé par le benzène. Indications prophylactiques. *Bul. de l'Acad. de Méd.*, 3^e série, t. CX, n° 26, 4 juillet 1933.
- HULTGREN. — Action du benzol sur la teneur du sang en thrombocytes, leucocytes et érythrocytes. *C. R. Soc. de Biol.*, 95, 1060-60, 29 oct. 1926.
- HUNT et WEIKOTTEN. — Value of Arneth count in determining age of neutrophile (amphophile) leucocytes (rabbit); action of benzol. *Am. J. ath.* 6: p. 175-181, mars 1930.
- HURWITZ et DRINKER. — The factors of coagulation in the experimental aplastic anemia of benzol poisoning. *Jour. of exp med.* (Lancaster), 1915, XXI, p. 401-424.

- JOLY. — *Traité d'hématologie*, t. II, p. 978 et 994.
- JULIEN et BONN. — Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine. *Bull. Soc. Méd. lég. de France*, p. 89, 1914.
- KAZAN BECH. — Sur un cas d'empoisonnement par la benzine. *Dnevnik obsh. vrach. g. Kasani*, p. 146, 1885.
- KÉLINACH. — Cas fatal d'empoisonnement aigu par la benzine. *Med. chron. Manchester*, 1893, LXIV, p. 46.
- KLARE. — Sur l'intoxication par la benzine. *Aerzte Sachverständigenzeit*, 1907, p. 92.
- KLEINER. — Ueber die Quantitative Bestimmung der benzolabsorption durch das Tier bei langere Einatmung. *Inaug. Dissert. Würzburg*, 1910.
- KLOCKE. — Methoden zur Beseitigung der Gefahren bei Hantieren mit Benzin und Benzol. *Zeit. f. Gewerbe Hyg.*, 1908, p. 398.
- KOHN-ABREST, BORDAS et CHASSEVANT. — Intoxication benzoïque. *Soc. Méd. lég. de France*, 1922.
- KOHN-ABREST. — *Traité de Toxicologie*, 1928.
- KORBSH. — Zur Kasuistik der Benzinvergiftung. *Münch. Med. Woch.*, 1920, n° 34.
- LACASSAGNE et MARTIN. — Blessures et maladies professionnelles. *Précis de Méd. lég.*, 1921, p. 412.
- LAIGNEL-LAVASTINE, LÉVY et DÉSOILLE. — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. *Soc. méd. des Hôp.*, 13 juillet 1928.
- LANDE et KALINOWSKY. — Zur Klinik der gewerblichen Berufserkrankungen durch Benzol (Chronische Benzolvergiftung mit tödlicher Blutung Gefassschädigung Benzolneuritis des Nervus medianus). *Med. Klin.* 24: p. 655-658, 27 avril 1928.
- LAUNOIS et LÉVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hématopoïétiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, p. 215, 1920.
- De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les éléments figurés du sang. *Bull. de la Soc. de Chimie biol.*, t. II, p. 145, juin 1920.

- LAURENT. — Rapport à la Chambre des Députés sur l'extension de la loi du 9 avril aux maladies professionnelles.
- LEHMANN. — Quantitative Untersuchungen über die Aufnahme von Benzol durch Tier und Mensch aus der Luft. *Arch. für Hyg.*, 1910, t. LXXII, p. 306.
- LENOIR et CLAUDE. — Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1897, p. 125.
- LÉO LIRA (J. di). — Leucopénie provoquée par le benzol et les rayons X chez les animaux sans rate. *C. R. Soc. de Biol.*, 98, p. 180-200, janv. 1928.
- Leukopenia by benzol. *Rev. Soc. arg. Biol.*, 1927, p. 757.
- LÉVY-BRUHL. — L'action leucolytique du benzène. Les applications à la pathologie générale et à la thérapeutique. *Biol. méd.*, p. 423, 1921.
- LEWIN. — Die akute todliche Vergiftung durch Benzoldamft. *Münch Med. Woch.*, p. 2377, 1907.
- LIGNAC (O.-E.). — Blastomartige Erkrankung der weissen Maus durch chronische Benzolvergiftung und ihre Beziehung zur Leukanemia. *Krankheitsforschung*, 6, p. 97-130, avril 1928.
- Die Benzollenkanemie bei Menschen und weissen Mäusen. *Klin. Woch.*, 12, p. 109-110, 21 janv. 1933.
- LOEKY (J.). — Oberkiefernekrose als Todeursache bei chronischer Benzolvergiftung. *Med. Klin. Berlin*, 1926, XXII, p. 404.
- LUIG. — Beitrag zur Schwefelkohlenstoffe und benzolvergiftung in akuten und chronischen Versuchen. *Wurzbuch Monnich*, p. 53, 1913.
- MARIAM et WOLFEN. — Unfallgefahren in Benzolbehältern und deren Verhütung. *Zentralbl. f. Gewerbe Hyg.* Leipzig, 1925, II, p. 107.
- MARTIAL. — Les maladies professionnelles et leur réparation, 1911.
- MARTIN et MAZEL. — La loi sur les maladies d'origine professionnelle, 1921.

- MASATOSHI-TAHARA. — Contribution à la reconnaissance anatomo-pathologique de l'action du benzol sur les différents organes et sur le sang. Rapports scient. de l'Institut gouvern. pour les maladies infectieuses à l'Univ. de Tokio, II, p. 459-62).
- MAURO. — Primi sintoni dell'awelenamento sperimentale da benzolo. *Med. del Lavoro* (Milano), 1925, XVI, j. 168-175.
- MERKLEN et ISRAËL. — Intoxication par le benzol. Aleucie hémorragique, autrement dit « hypoleucie hémorragique avec anémie ». Soc. franç. d'Hématologie, 5 mai 1934.
- MOLCHANOV. — Intoxication aiguë par le benzène. *Mosk. Med. Jour.*, 1925, V, 3^e s., p. 39-41.
- MONTALTI. — Studio pratico ed esperimentale all awelenamento per benzina. *Speriment. Florence*, LXV, p. 138, 1883.
- MULLER. — Durch Benzol erzeugte Thrombopenie ein Beitrag zur Frage der Benzolschädigungen beim Kaninchen. *Beitr. z. path. Anato. U. z. Allg. Path.*, 86, 12 mars 1931, p. 273-286.
- NENCKI-GIACOSA. — Ueber Oxydation des benzols durch Ozon und die Oxydationen im Tierkörper. *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, IV, 325, 1880.
- Ueber die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper. *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, IV, p. 339, 1880.
- NEUMANN et PABST. — Accidents produits par la benzine. *Assoc. fr. pour l'Avanc. des Sciences*, XII, p. 1025, 1883.
- NEWTON. — Industrial blood poisons. *J. Am. Med. Ass.*, 1920, n^o 17, p. 1149.
- OETTINGER. — A propos de deux cas d'intoxication chronique professionnelle par le benzol. *Bull. Soc. Méd. lég. de Fr.*, mars 1922, p. 24.
- ORZECOWSKI. — Chronische Benzolvergiftung und Knochenmark. *Vorchows. Arch. f. Path. Anat.*, 271, p. 191-193, 1929.

- OSGOOD. — Action of benzol, roentgen-rays and radium on blood and bloodforming organs. *Ann. int. Méd.*, 6, p. 771-774, déc. 1932.
- PAJAUD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique des benzines. Thèse de Bordeaux, 1907.
- PAPPENHEIM. — Le benzol dans les leucémies. *Zeits. f. exp. Path.*, 1911, p. 39.
- PERRIN. — Un cas d'intoxication par la benzine et ses effets physiologiques. *Bull. de la Soc. méd. d'Emulation*, I, 1867.
- POLICARD et BERNHEIM. — Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol. *Lyon méd.*, 31 août 1924, p. 302.
- RACINE. — Ueber den Tod durch Benzinvergiftung. *Vertelj. f. gerichtliche Med.*, 1901, p. 63.
- RAMBOUSEK. — Benzolvergiftung. *Concordia*, n° 5, p. 448, 1911.
- REUTER. — Ueber anatomischen Befund bei der Benzinvergiftung. *Wiener Med. Woch.*, p. 425 et 483, 1907.
- REY. — Effets toxiques et emploi thérapeutique de la benzine. *Gazette méd. de Lyon*, XIII, p. 260-283, 1863.
- REYNAL. — Propriétés thérapeutiques et toxicologiques de la benzine. *Mon. des Hôp. de Paris*, II, p. 435, 1878.
- ROHNER, BALDRIDGE et HANSMANN. — Chronic benzol poisoning. *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1925, XXXIII, p. 223-225.
- Chronic benzene poisoning. Report of a case with necropsy findings. *Arch. of. Patho.*, Chicago, 1926, I, p. 221-226.
- RONCHETTI. — Piastrinopenia da benzolo. *Pathologica*, p. 211, 1915.
- ROSENTHAL. — Benzinvergiftung benzin missbrauch. *Centralbl. f. innere Med.*, Leipzig, XV, p. 281, 1894.
- ROTH. — *Zeitschr. f. Med.*, 1906.
- ROY et MAC CLURE. — Traitement d'un cas d'empoisonnement grave, dû au benzol, par la transfusion du sang. *Jour. of. Am. Med. Science*, 1916, 9 sept.

- RUDOLPH JAFFE. — Ueber Benzinvergiftung nach sektionsergebnissen und tierversuchen. *Münch. Med. Woch.*, n° 4, 1914.
- RUSK. — The effect of benzol intoxication and consequent leucopenia on the formation of hemolysins and precipitins. *Univ. Calif. Publications pathol.*, p. 1139, 1914.
- SANTESSON. — Sur l'intoxication chronique par la benzine de houille. Congrès de Moscou, 1897, t. II, IVb, p. 10.
- SCHMEHLE. — Ein Fall von Benzolvergiftung bei einer Kuh. *Zeits. f. Veterinarkunde*, Berlin, 1926, XXXVIII, p. 21-24.
- SCHMITZ. — Zur chemischen diagnose der akuten Benzolvergiftung. *Deutsch. Med. Woch.*, p. 1250, 1915.
- SCHNEIDER. — Clinique et thérapeutique de l'intoxication chronique par le benzol. *Med. Klin. Berlin, Prague et Vienne*, t. XXVI, n°30, 25 juillet 1930.
- SECCHI. — Ricerche ematologiche nella intossicazioni acute e croniche da benzolo. *Riforma med. Napoli*, p. 995, 1912.
- SELLING. — A preliminary report of some cases of purpura haemorrhagica due to benzol poisoning. *John Hopkins Hospital Bull.* (Baltimore), 1910, XXI, p. 33-37.
- Benzol als leukotoxina. *Beitr. z. Path. Anat.*, 1911, p. 576.
- Benzol as a leucotoxin. Baltimore, 1913, *John Hop. Hosp. Rep.*, p. 83.
- SIEMON. — Ein Vergiftungsfall nach Einatmung grosser Mengen von Benzin. *Monatssch. f. Unfallheilkunde*, III, p. 366, 1896.
- SIMONIN. — Intoxication par ingestion accidentelle de benzine. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 20 fév. 1903.
- SMITH. — Benzol poisoning. *J. Indust. Hyg.*, mars 1928, p. 73.
- SOUPAULT et FRANÇAIS. — Deux cas de polynévrites toxiques causées par un mélange de benzine et d'éther de pétrole. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 18 oct. 1901.
- SPURR. — A fatal case of benzin poisoning. *The Lancet*, p. 1488, 1899.

- STAEHELIN. — On the part played by benzene in poisoning by coal gas. *Proc. of royal Soc.*, LXXIII, p. 78, 1904.
- STERKOW. — Zur Toxicologie der Körper der Benzingruppe. *Virchow. Arch.*, 564, 1871.
- STOHR. — Versuche zur Bestimmung der Benzolmengen welche Tiere und Menschen aus der Luft absorbieren. *Inaugur. Dissert. Würzburg*, 1909.
- SURY-BIENZ. — Todliche Benzoldampfvergiftung. *Viertelj. f. ger. med. u. off. Sanitätswesen*, XLIX, p. 138, 1885.
- SWEENEY. — Chronic aplastic anemia and symptomatic hemorrhagia purpura probably due to benzol poisoning case report. *Am. J. Sc.*, 175, p. 317-325, mars 1928.
- TELEKY et WEINER. — *Klin. Woch.*, 1924, p. 226.
- VERCELDOTTI. — Anemia perniciosa progression aplastica con manifestazioni di diatesi emorragica da awelenamento cronico da benzolo, in operate di una fabbrica di impermeabili. *Osp. maggio.*, 16, p. 300-312, 30 sept. 1928.
- VERHOOGEN. — Anémie du type aplastique et leucopénie extrême au cours d'une intoxication mortelle par le xylol. *Soc. clin. de Bruxelles*, avril 1934.
- WEIL (P.-E.). — La leucémie postbenzolique. *Bull. méd.*, n° 44, 29 oct. 1932; *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, n° 48, p. 193-198, 15 fév. 1932.
- Les hémopathies benzoliques. *Paris médical*, 5 août 1933, n° 31.
- WEISKOTTEN. — The action of benzol. The deutero phase of diphasic leucopenia and antigen antibody reaction. *J. of Med. Resear.*, p. 63, 1916.
- The action of benzol. On the significance of myeloïd metaplasia of the spleen. *J. of Med. Resear.*, p. 127, 1915.
- The action of benzol. Spontaneous infection with special reference to diphasic leucopenia. *J. of Med. Resear.*, p. 215, 1917.
- WEISSEMBERG. — Quantitative Versuche über die Giftigkeit von Benzin und Benzol. *Inaug. Dissert. Würzburg*. n° 1, 1909.

- WICHERNE. — Ueber Benzinvergiftung. *Münch. Med. Woch.*,
WINSLOW. — Benzol poisoning. *J. Industr. Hyg.*, p. 61, fév.
1927.
WITTHAUER. — Ein Fall von Benzinvergiftung. *Münch. Med.*
Woch., 1896.
WORONOW. — Ueber die morphologischen Veränderungen
des Blutes und der Blut erzeugenden Organe unter dem
Einfluss des Benzols und dessen Abkömmlinge. *Virchows.*
Arch. f. Path. Anat., 271, p. 173-190, 1929.
ZANGGER. — Die Vergiftungen, p. 644.
ZÉNONI. — Lésions sanguines par le benzol. Soc. lomb. de
Sc. méd. et biol., 12 mai 1922.
ZIEL. — Zur Benzolvergiftung. *Mediz. Klinik.* Berlin, 1925,
p. 93.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Aperçu chimique: benzène, benzol et benzine</i>	7
<i>Une épidémie d'intoxications benzoliques</i>	15
Observations	19
<i>Recherches expérimentales sur l'action physiologique et toxicologique des produits benzéniques</i>	59
<i>Etiologie</i>	71
<i>Etude clinique</i>	79
Historique	79
Symptomatologie	81
Intoxication aiguë	81
Intoxication chronique	85
Evolution - Pronostic	101
<i>Diagnostic</i>	105
<i>Anatomie pathologique</i>	113
<i>Traitement</i>	121
<i>Prophylaxie</i>	127
<i>Conclusions</i>	137
<i>Bibliographie</i>	139

